(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international

(43) Date de la publication internationale 23 mai 2002 (23.05.2002)

PCT



(10) Numéro de publikation internationale WO 02/40474 A2

BRIB (FR). HUBERT, Philippe: 22 rue Georges Gaume P-94700 MAISONS-ALFORT (FR). MALLERON

Jeau-Lee; 2 alide Renoti, F.91460 MARCOUSSIS (FR.) MIGRANI, Serge: 14 avenue de Robinson, F.92250 CHGTBANY-MALABRY (FR.) FANTEL, Gay; 12 ne Jean-Baptier Clémen; F.94510 LA QUEUE EN BRIB (FR.) Tabar Marth, F.94510 LA MORVILLE (FR.) YIVANI, Rabrier, 46 ne Joise LA NORVILLE (FR.) YIVANI, Rabrier, 46 ne Joise Anna Jean-Charles (FR.) Tabar Martin, Fabrier, 46 ne Joise Charles (FR.) VIVANI, Rabrier, 46 ne Joise (FR.) VIVANI, Rabrier, 47 ne Joise (FR.) VIVANI, Rabrier, 47 ne Joise (FR.) VIVANI, Rabrier, 47 ne Joise (FR.) VIVANI, Rabrier, 48 ne Jo (51) Classification internationale des brevets' :
CO7D 409/14, 401/06,

401/14, 417/14, A61K 31/47, A61P 31/04

PCT/FR01/03559 (21) Numéro de la demande internationale

(22) Date de dépôt international :

(25) Langue de dépôt

français

français (26) Langue de publication :

(30) Données relatives à la priorité :

15 novembre 2000 (15.11.2000) 00/14/38

(71) Dépannt: AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR).

(74) Mandataire: LOBJOIS, Françoise; AVENTIS PHARMA S.A., Direction Brevets, 20 avenue Raymond Aron, F-92165 ANTONY CEDEX (FR).

Fossier, F-95380 LOUVRES (FR).

14 novembre 2001 (14.11.2001)

(81) Ethis deligible (national); AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BD, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CM, CU, CZ, DE, DB, DM, DM, DZ, EC, EB, BS, R1, GB, GB, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, PK, ER, KZ, LC, LK, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, FT, RO, SU, SD, SB, SG, SI, SK, SI, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW,

derivatives of general formula (I), wherein Xi, Xi, Xi, Xi, and Xi, are SCR1, to SCR3, or one at most represent Ni, Ri is COOH, alkyloxyendronyl, Corlogalkyloxyendronyl, Corlogalkyloxyendronyl, Corlogalkyloxyendronyl, Corlogalkyloxyendronyl, Corlogalkylox, COGH-CH-Re, COGH-CH-Re, COGH-CH-Re, COGH-CH-Re, COGH-CH-Re, COGH-CH-Re, Ni is phenyl, heterocyclyl, alk-Re; Y represents SCH-Re or a

differentiable in party is an extension, and a pumpy, matrocycyl, air.kt²; X represents ZCHR or a differentiable and the provided that the radicals or planty or heterocyclyl portions are adical, or a cycloallylevice. It radicals are an a to be provided that the radicals or planty or heterocyclyl portions mentioned above can optionally be substituted, in the cannitoment or dissteroslametric forms or minures thereof, and/or as the case may be in their syn or anti form or minure thereof and their substituted, in the cannitoment of the substituted, in the cannitoment of the substituted, in the cannitoment of the substituted, in the case may be in their syn or anti form or minure thereof (57) Abriga : Derivet heldeocyclylalooyl pipetriline de formule geforte (1) pour lesqueits: X,, X,, X,, X, et X, sont >CR, t of Y, t on >CR, t on >CR, t of Y, t on >CR, t of Y, t on >CR, t of Y, t on >CR, t on >CR, t of Y, t on >CR, t of Y, t on >CR, t of Y, t on >CR, t on >CR, t on >CR, t of Y, t on >CR, t on >CR, t of Y, t on >CR, t of Y, t on >CR, t of Y, t on >CR, t on

WO 02/40474 A2

MC, NL, PT, SB, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NB, SN, TD, TG).

sans rapport de recherche internationale, sera republiée des réception de ce rapport

En es qui concerne les codes à deux leirres et aurres abrévios illons, se réfère nar "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations "figurari au début de chaque numéro ordinaire de la Ganetia de PCT.

PCT/FR01/03559

DERIVES HETEROCYCLYLALCOYL PIPERIDINE, LEUR PREPARATION ET

LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne des dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale :

qui sont actifs comme antimicrobiens. L'invention concerne également leur préparation et les compositions les contenant.

Dans les demandes de brevet WO 99/37635 et WO 00/43383 ont été décrits des dérivés de quinolyl propyl pipéridine antimicrobiens, de formule générale :

10 dans laquelle le radical R₁ est notamment alcoxy (C1-6), R₂ est hydrogène, R₃ est en position -2 ou -3 et représente alcoyle (C1-6) pouvant être éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi thiol, halogène, alcoylthio, trifluorométhyl, carboxy, alcoyloxycarbonyle, alcoylcarbonyle, alcoyloxycarbonyle, alcohylcarbonyle, hydroxy éventuellement substituté par alcoyle ..., R₄ est un groupe -

15 CH₂-R₃ pour lequel R₃ est selectionné parmi alcoyle hydroxyalcoyle, alcènyle, alcynyle, tétrahydrofluyle, phénylalcoyle éventuellement substitué, phénylalcoyle éventuellement substitué, hétéroarylalcoyle éventuellement substitué, hétéroarylalcoyle éventuellement substitué, nétéroarylalcoyle éventuellement substitué ..., n est 0 à 2, m est 1 ou 2 et A et B sont notamment oxygène, soufre, sulfinyle, sulfonyle, NR₄₁, CR₆R₃ pour lequel R₆ et R, représentent oxygène, soufre, sulfinyle, sulfonyle, NR₄₁, CR₆R₃ pour lequel R₆ et R, représentent amino, et Z₁ à Z, sont N ou CR₆... Ces produits manifestent une activité amino, et Z₁ à Z, sont N ou CR₆...

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

antimicrobienne. Cependant aucun dérivé disubstitué en position —4 de la pipéridine n'avait été synthétisé jusqu'à ce jour et par conséquent aucune activité biologique n'avait été découverte non plus pour de tels produits.

De légères modifications sur les structures déjà connues pouvant entraîner des variations importantes d'activité, il n'était pas évident que des dérivés disubstitués en position -4 de la pipéridine aient également une activité antibactérienne.

Dans la demande de brevet européen EP30044 ont été décrits des dérivés de quinoléine utiles comme cardiovasculaires, répondant à la formule générale :

dans laquelle R₁ est notamment alcoyloxy, A-B est -CH₂-CH₃-, -CHOH-CH₃-, -CHOH-CH₃-, -CH₂-CHOH-, -CH₂-CO- ou -CO-CH₃-, R₁ est H, OH ou alcoyloxy, R₂ est éthyle ou vinyle, R, est notamment alcoyle, hydroxyalcoyle, cycloalcoyle, hydroxy, alcenyle, alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylalcoyle, diphénylalcoyle éventuellement substitué, phénylalcenyle éventuellement substitué, phénylalcoyle éventuellement substitué, substitué, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle éventuellement substitué et Z est H ou

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les produits de formule générale (I) pour lesquels :

alcoyle ou forme avec R, un radical cycloalcoyle.

X₁, X₂, X₃, X₄ et X₃ représentent respectivement >C-R'₁ à >C-R'₃ ou bien l'un au plus 20 d'entre eux représente un atome d'azote,

R₁, R'₂, R'₃, R'₃, R'₄, R'₅, sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, cycloalcoyle, phénylthio, hétérocyclyle ou hétérocyclylthio aromatique mono ou bicyclique, hydroxy, alcoyloxy, trifluorométhylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cyano, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CONRaRb (pour lesquel Ra et Rb peuvent représenter hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique ou Ra et

Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 5 S ou N et portant le cas échéant un substituant alcoyle; phényle ou hétérocyclyle ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, aromatique mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont l'atome de heterocyclylmethyloxy, ou bien R1 peut également représenter distuorométhoxy, ou un radical de structure -C"F2,241, -SC"F3,241 ou -OC"F3,241 pour lesquels m est un entier soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou représentent un radical méthylène substitué par fluoro, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoyloxycarbonyle, .NRaRb ou .CONRaRb pour lesquel Ra et Rb sont définis phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, carboxy, alcoyloxycarbonyle, comme precedemment, ou representent phenoxy, heterocyclyloxy, benzyloxy, de 1 à 6 ou bien R', peut également représenter trifluoracétyle,

2

pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et R, représente carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, cyano, -CONRaRb (pour lequel Ra et Rb représentent respectivement hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, ou l'un de Ra ou Rb représente hydroxy, alcoyloxy, cycloalcoyloxy, ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont l'atome de soufre est oxyde à l'état sulfinyie ou sulfonyle), ou R, représente hydroxyméthyle, alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone substitué par carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, cyano ou -CONRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, ou .-CONRaRb pour lequel comme ci-dessus, ou R, représente un radical de structure -CF₂-Rc, -C(CH₃)₂-Rc, -CO-Rc, -CHOH-Rc, -C(cycloalcoyie)-Rc, ou -CH=CH-Rc pour lequel Rc est Ra et Rb sont définis comme ci-dessus, 12

2

25

dialcoylamino, cycloalcoyle, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylsulfinyle, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle),, acyle, cycloalcoylcarbonyle, phényle, phénoxy, phénylthio, N-alcoyl N-phényl amino, R, représente un radical phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, alk-R°, pour lequel alk est un radical alcoyte et R°, représente hydrogène, halogène, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, alcoylamino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, -N-(phényle), phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, phénylsulfonyle, phénylamino, cycloalcoylamino, cycloalcoylsulfonyle, phénylsulfinyle,

3

35

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

heterocyclyle aromatique mono ou bicyclique, heterocyclyloxy, heterocyclylthio, -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, phénylalcoyle, hétérocyclyle ou N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylalcoyl amino, benzoyle, N-cycloalcoyl N-hétérocyclyl amino, hétérocyclylalcoylthio, hetérocyclylalcoylsulfinyle, hetérocyclylalcoylsulfonyle, hetérocyclylalcoylamino, N-alcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, carboxy, alcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus dans la définition de R,, ou bien R°, représente hétérocyclylalcoyle dont la partie hétérocyclyle est aromatique mono ou bicyclique, hétérocyclylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, (les parties phénylalcoylamino, (les parties hétérocyclyle citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques), phénylaminoalcoyle, · N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétérocyclyloxyalcoyle, hétérocyclylsulfinyle, hétérocyclylsulfonyle, (les parties hétérocyclyle citées ci-avant phénylsulfonyle, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou phénoxyalcoyle, phényithioalcoyle, phényisulfinylalcoyle, phényisulfonylalcoyle, heterocyclytthioalcoyle, heterocyclylsulfinylalcoyle, heterocyclylsulfonylalcoyle, hétérocyclylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, hétérocyclylthio, etant aromatiques mono ou bicycliques), phénylthio, phénylsulfinyle, cycloalcoyle, ou bien R°, représente un radical -CBC-Rd pour lequel Rd est alcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, hétérocyclylthioalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylalcoylsulfonyle, hétérocyclylsulfonyle, hétérocyclylalcoyloxy, hétérocyclyloxyalcoyle, phénylalcoyle, N-alcoyl N-hétérocyclyl amino, hétéroyclylcarbonyle, phénylalcoylsulfinyle, hétérocyclylsulfinyle, hétérocyclylalcoyle, 2 5. 20 52

Y représente un radical >CH-Re pour lequel Re est hydrogène, fluoro, hydroxy, alcoyloxy, cyclóalcoyloxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquel Ra et Rb sont définis comme ci-avant pour R, acyle, cycloalcoylcarbonyle, benzoyle ou hétérocyclylcarbonyle dont la partie ou représentent l'un un atome d'hydrogène et l'autre un radical alcoyloxycarbonyle, hétérocyclyle est aromatique mono ou bicyclique, ou bien Y représente un radical difluorométhylène, carbonyle, hydroxyiminométhylène, alcoyloxyiminométhylène, ဓ္က 35

représente un radical -CF₂-phényle ou -CF₂-hétérocyclyle aromatique mono ou

heterocyclyle citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques), ou bien Rº,

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

cycloalcoyloxyiminométhylène, ou un radical cycloalcoylène-1,1 contenant 3 à 6 atomes de carbone, et

n est un nombre entier de 0 à 4

étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétérocyclyle mentionnés ci-dessus peuvent être éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 substituants choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoyloxyalcoyle, halogènoalcoyle, trifluorométhyle, trifluorométhyle, trifluorométhyltio, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano, alcoylamino, -NRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus, phényle, hydroxyalcoyle, alcoylthioalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle, alco

sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous leur forme syn ou anti ou leur mélange ainsi que leurs sels, sont de puissants agents antibactériens.

2

Il est entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention 15 spéciale) I à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et que les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone.

Il est également entendu que les radicaux qui représentent ou portent un atome d'halogène représentent un halogène choisi parmi fluor, chlore, brome ou iode. De préférence le fluor.

20 Dans la formule générale ci-dessus, lorsque les radicaux représentent ou portent un substituant hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, ce dernier contient \$ å 10 chafnons et peut être choisi (à titre non limitatif) parmi thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle, thiadiazolyle, tetrazolyle, pyridyle, pyridyle, pyridyle, pyridyle, indolyle, benzothiényle, benzothiazolyle, isoquinolyle, isoquinolyle, cinnolyle, quinozolyle, quinoxalyle, benzoxazolyle, benzindazolyle pouvant être éventuellement substitués par les substituants énoncés ci-dessus.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par condensation de la chaîne R, sur le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale:

8

WO 02/40474

PCT/PR01/03559

dans laquelle X₁, X₂, X₃, X₄, R₁, R₂, Y et n sont définis comme précédemment, et R₂ étant protégé lorsqu'il porte un radical carboxy ou amino, suivie le cas échéant de l'élimination du radical protecteur d'acide ou d'amine, éventuellement de la séparation des formes énantiomètres ou diastéréoisomètres eVou le cas échéant des formes syn ou anti et éventuellement de la transformation du produit obtenu en un sel.

La condensation de la chaîne R, sur la pipéridine s'effectue avantageusement par action d'un dérivé de formule générale :

dans laquelle R₃ est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyle, un radical trifluorométhylsulfonyle ou p.toluénesulfonyle, en opérant en milieu anhydre, de préférence inerte (azote ou argon par exemple) dans un solvant organique tel qu'un amide (dinéthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple) en présence d'une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant. Il est entendu que l'atome d'azote de la pipéridine du dérivé de formule générale (II) est éventuellement protégé selon les méthodes habituelles qui n'altérent pas le reste de la molécule ou la réaction ; par exemple la protection s'effectue par un radical protecteur choisi parmi t.butoxyearbonyle ou benzyloxycarbonyle.

De préférence, on fait agir un dérivé de formule générale (IIa) pour lequel X est un atome de brome ou d'iode.

Lorsque Ry représente un radical phényle, il est également possible de faire agir le dérivé Ry-X iodé ou bromé en présence d'un catalyseur au palladium selon la méthode décrite dans J. Org. Chem., 6066 (1997) ou Tet. Lett., 6359 (1997). Le catalyseur au palladium peut être choisi parmi le tris dibenzylidèneacétone dipalladium, ou le diacétate de palladium avec un ligand comme le 2,2'-bis (diphénylphosphino)-1,1'-

PCT/FR01/03559

binaphtyle ou le 2-(di-t-butylphosphino)biphényle par exemple, une base comme le tertiobutylate de sodium ou le carbonate de césium dans un solvant comme le tétrahydrofuranne, le tétraglyme ou le toluène, en présence éventuellement d'un éther couronne comme le 18-C-6 (1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane). La réaction s'effectue à une température comprise entre 20 et 110°C.

Longque R, représente un radical -alk-R°, pour lequel alk est un radical alcoyle et R°, représente -C=C-Rd dans lequel Rd est phényle, phénylalcoyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalcoyle aromatique mono ou bicyclique, il est souvent préférable de condenser un halogénure d'alcynyle : HC=C-alk-X pour lequel alk est défini comme ci-dessus et X est un atome d'halogène, puis de substituer la chaîne par un radical phényle, phénylalcoyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalcoyle.

2

Dans cette alternative, l'addition de la chaîne alcynyle s'effectue au moyen d'un halogénure d'alcynyle HC=C-alk-X pour lequel X est de préférence l'atome de brome, dans les conditions énoncées ci-dessus pour la condensation de la chaîne R,, en présence ou non d'un iodure de métal alcalin comme par exemple l'iodure de potassium ou de sodium.

15

La substitution par un radical phényle ou hétérocyclyle s'effectue par action d'un halogénure dérivé du radical cyclique à substituer, en présence de triéthylamine, en milieu anhydre dans un solvant tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) et en présence d'un sel de palladium comme par exemple le tétrakis triphénylphosphine palladium et d'iodure cuivreux, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

2

La substitution par un radical phénylalcoyle ou hétérocyclylalcoyle s'effectue par action de l'halogénure correspondant, en milieu basique par exemple en présence de l'hydrure de potassium ou de sodium ou du n-butyllithium, dans un solvant comme un ether (tétrahydrofuranne) ou un amide (diméthylformamide) à une température comprise entre -60°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

23

Il est entendu que, si les radicaux alcoyle représentés par R, portent des substituants carboxy ou amino, ces derniers sont préalablement protégés, puis libérés après la réaction. On opère selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2**** éd.), A. Wiley - Interscience Publication

3

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

(1991), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

Le radical carboxy protégé porté par R₂ peut être choisi parmi les esters facilement hydrolysables. A titre d'exemple peuvent être cités les esters méthylique, benzylique, tertiobutylique, ou bien les esters de phénylpropyle ou d'allyle. Eventuellement la protection du radical carboxy s'effectue simultanément à la réaction.

Le cas échéant, la protection du radical amino s'effectue au moyen des radicaux protecteurs habituels cités dans les références ci-dessus.

La mise en place et l'élimination de ces radicaux protecteurs s'effectue selon les méthodes habituelles, mentionnées ci-dessus pour Ry.

Lorsque R, représente un radical -alk-R°, pour lequel alk est un radical alcoyle et R°, représente un radical phénoxy, phénylthio, phénylamino, hétérocyclyloxy, hétérocyclylthio ou hétérocyclylamino dont la partie hétérocyclyle est aromatique, il peut être préférable de construire la chaîne étapes par étapes en condensant d'abord une chaîne HO-alk-X pour laquelle X est un atome d'halogène, de préférence l'iode, dans les conditions décrites ci-dessus pour la réaction du produit de formule générale (IIa), puis en transformant la chaîne hydroxyalcoyle en une chaîne halogénoalcoyle, méthanesulfonylalcoyle ou p.toluèñesulfonylalcoyle et enfin en faisant agir en milieu basique un dérivé aromatique de structure Ar-ZH pour lequel Ar est un radical phényle ou hétérocyclyle aromatique et Z est un atome de soufre, d'oxygène ou

15

d'azote.

20

La transformation de la chaîne hydroxylée en chaîne halogénoalcoyle ou p.toluènesulfonyle s'effectue selon les méthodes habituelles d'halogénation ou de sulfonylation, notamment on fait agir un agent d'halogénation comme le chlorure de thionyle, les dérivés halogénés du phosphore : trichlorure ou tribromure de phosphore par exemple) ou un agent de sulfonylation comme par exemple le chlorure de méthanesulfonyle, le chlorure de p.toluènesulfonyle ou l'anhydride trifluorométhanesulfonique. La réaction s'effectue dans un solvant organique comme un solvant chloré (dichlorométhane ou chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0 et 60°C. Dans certains cas il peut être avantageux d'opérer en présence d'une base comme la pyridine ou la triéthylamine.

25

8

PCT/FR01/03559

La réaction du dérivé aromatique Ar-ZH s'effectue avantageusement comme décrit précédernment pour l'action du dérivé de formule générale (IIa), en présence d'une base comme une base azotée par exemple, dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Il peut être avantageux d'opérer en présence d'iodure de potassium.

Il est entendu que lorsque des radicaux acide carboxylique sont présents sur la molécule, ces demiers sont préalablement protégés puis libérés après la réaction selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon les méthodes mentionnées dans les références citées précédemment. Il est également entendu que préalablement aux réactions pouvant interfèrer avec l'amine de la pipéridine du dérivé de formule générale (II), cette dernière est protégée, puis libérée après la réaction. La protection s'effectue selon les méthodes habituelles, comme précisé ci-dessus, notamment par un radical t,butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle.

ŝ

25 Selon l'invention, la préparation des produits de formule générale (II) pour lesquels Re dans Y est un atome d'hydrogène s'effectue par condensation d'un dérivé hétérocyclique de formule générale:

X-X X-X X-X

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

dans laquelle R., X., X., X., et X., sont définis comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène, sur un dérivé de la pipéridine de formule générale :

(IV)

R. A. H. P.

dans laquelle Rz est un radical protecteur et R", est défini comme précédemment ou représente un radical protégé si R, représente ou porte une fonction acide carboxylique, suivie de l'élimination des radicaux protecteurs evou suivie de la transformation, par opération subséquente, des substituants du bicycle du dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) ainsi obtenu, pour conduire au dérivé portant le radical R, R', R', R', R', R', R', sittendu, et le cas échéant élimination du/des radicaux protecteurs encore présents sur la molécule.

2

Le radical Rz peut être tout groupement protecteur de l'atome d'azote compatible avec la réaction (t-butyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle par exemple). Les groupements protecteurs des fonctions acides sont choisis parmi les groupements habituelles dont la mise en place et l'élimination n'affectent pas le reste de la molécule, notamment ceux mentionnés dans les références citées précédemment.

2

La réaction s'effectue par action successive d'un organoborane (9-borabicyclo[3,3,1]nonane par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofuranne; dioxanne par exemple) à une température comprise entre -20 et 20°C puis du dérivé bicyclique de formule générale (III) pour lequel Hal représente de préférence un atome de brome ou d'iode ou un atome de chlore, par analogie avec les méthodes décrites par Suzuki et al. Pure and Appl. Chem., 57, 1749 (1985). La réaction s'effectue généralement en présence d'un sel de palladium (chlorure de pâlladium diphénylphosphinofétrocène par exemple) et d'une base comme le phosphate de potassium à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

O Les hetérocyclylalcoyl pipéridines de formule genérale (II) pour lesquelles Re dans Y représente un radical hydroxy, peuvent être préparées par oxydation en milieu basique du dérivé correspondant hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Re dans Y est un atome d'hydrogène. L'oxydation s'effectue par action de l'oxygène, de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le

8

diméthylsulfoxyde en présence de tert-butanol et d'une base telle le tert-butylate de potassium ou de sodium à une température comprise entre à 0 et 100°C.

est préparé par fluoration à partir du dérivé pour lequel Re est hydroxy. La réaction Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine pour lequel Re dans Y est un atome de fluor

est mise en oeuvre en présence d'un fluorure de soufre [par exemple en présence d'un . (1988), trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)amino soufre (Deoxofluor^{1,R}.), trifluorure de morpholino soufre par exemple) ou alternativement en présence de tétrafluorure de trifluorure d'aminosoufre (trifluorure de diéthylamino soufre (Tetrahedron, 44, 2875 soufre (J. Org. Chem., 40, 3808 (1975)]; alternativement la réaction de fluoration peut aussi s'effectuer au moyen d'un agent de fluoration comme l'hexafluoropropyl diéthylamine (JP 2 039 546) ou la N-(chloro-2 trifluoro-1,1,2 éthyl) diéthylamine. 유

entre 0 et 30°C). Il est avantageux d'opérer en milieu inerte (argon ou azote On opère dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (par exemple dichloromethane, dichlorethane, chloroforme) ou dans un ether (tetrahydrofuranne, dioxanne par exemple) à une température comprise entre -78 et 40°C (de préférence notamment).

13

lequel Re est hydroxy. La réaction s'effectue généralement au moyen du bromure ou du chlorure, dans un solvant inerte tel que le N,N-diméthylformamide ou le Y est un radical alcoyloxy ou cycloalcoyloxy, est préparé par action d'un halogénure d'alcoyle ou de cycloalcoyle sur le dérivé correspondant de formule générale (II) pour (triéthylamine par exemple) ou un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Re dans dimethylsulfoxyde, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une trialkylamine exemple), à une température comprise entre 20 et 100°C.

20

comprise entre -60 et 20°C par analogie avec la méthode décrite par D. SWERN et Le dérivé hétérocyclytalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Y est un radical carbonyle peut être préparé par oxydation du dérivé correspondant de formule générale (II) pour lequel Re dans Y est un radical hydroxy. Cette oxydation s'effectue par exemple au moyen de permanganate de potassium éventuellement dans d'une solution de soude (par exemple soude 3N), à une température comprise entre -20 et 20°C, ou bien par action de chlorure d'oxalyle en présence de diméthylsulfoxyde, suivie de l'addition d'une amine telle la triéthylamine, dans un solvant inerte tel le dichlorométhane, le diméthylsulfoxyde à une température coll., J. Org. Chem., 44, 4148 (1979). 25 30

PCT/FR01/03559

générale (II) pour lequel Y est carbonyle dans des conditions analogues à celles de la Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Y est un radical difluorométhylène peut être préparé par dihalogénation du produit de formule fluoration décrite précédemment Le dérivé hétérocyclylalcoyi pipéridine de formule générale (II) pour lequel Y est un radical hydroxyiminométhylène peut être préparé par action de l'hydroxylamine sur un dérivé de formule générale (II) pour lequel Y est un radical carbonyle. La réaction s'effectue généralement dans un solvant inerte tel qu'un alcool (éthanol, méthanol) et éventuellement en présence de soude (soude 1N par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel. ខ្ព

par action d'un halogénure d'alcoyle ou de cycloalcoyle sur le dérivé correspondant de formule générale (II) pour lequel Y est hydroxyiminométhylène. La réaction Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Y est un radical alcoyloxyiminométhytène ou cycloalcoyloxyiminométhytène peut être préparé s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que la N,N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple) ou un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), à une température comprise entre 20 et 100°C. De préférence on utilise un bromure.

12

NH3) dans un solvant inerte tel le N,N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde à Y est un radical -NRaRb peut être préparé à partir du dérivé tosyloxy correspondant par action d'une amine HNRaRb (ou le cas échéant de l'ammoniac lorsque Re est une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Re dans 2

réactionnel. Lorsque l'on fait agir l'ammoniac, on opère de préférence sous pression (2 d'une base comme une trialkylamine (tricthylamine par exemple), la pyridine ou un à 20 atmosphères) à une température comprise entre 20 et 100°C. Lorsque l'on opère au moyen d'une amine HNRaRb, la réaction s'effectue éventuellement en présence hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple). 25

Le dérivé pour lequel Re dans Y est tosyloxy est obtenu à partir du produit de formule générale (II) pour lequel Re dans Y est hydroxy, par action du chlorure de tosyle dans la pyridine, à une température comprise entre -10 et 20°C. 8

PCT/FR01/03559

13

Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Re dans Y est un radical carboxy peut être préparé par action d'un cyanure alcalin sur le dérivé tosyloxy correspondant dans un solvant organique comme le diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde, ou en milieu hydroorganique, par exemple un mélange eau-alcool, à une température comprise entre 0°C et la tempétature d'ébullition du mélange réactionnel, suivie de l'hydrolyse du nitrile obtenu par action d'un acide fort tel que l'acide chlorhydrique, éventuellement d'un alcool aliphatique inférieur, à une température comprise entre 0°C et la tempétature d'ébullition du mélange réactionnel. De préférence on utilise le cyanure de sodium ou de potassium.

- Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Re dans Y est un radical alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle ou —CO-NRaRb peut être préparé par action respectivement de l'alcool ou de l'amine correspondant sur le dérivé de formule générale (II) pour lequel Re dans Y est un radical carboxy. La réaction s'effectue en présence d'un agent de condensation comme un carbodiimide (par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazolecarbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un arnide (N,N-diméthylformamide), un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloroli,2-éthane, chloroforme par exemple) ou le diméthylsulfoxyde à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.
- 20 © Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Y est un radical cycloalcoylène-1,1 peut être préparé par action, en milieu basique, d'un produit de structure Hal-Alk-Hal pour lequel Alk est le radical alcoylène correspondant au cycloalcoylène attendu, sur un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine pour lequel Re dans Y est un atome d'hydrogène. La réaction s'effectue généralement dans un solvant inerte tel que le N.N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), à une température comprise entre 20 et 100°C.

© Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₃ représente un radical alcoyle, cycloalcoyle, phéryle, hétérocyclyle, benzyle, hétérocyclylméthyle peuvent être préparés par action d'un dérivé du bore de structure R',B(OH), (R'i signifiant l'un des substituants R₁, R'₁, R'₂, R'₃, Qu R'₃) ou de structure 9-alcoyl (ou 9-cycloalcoyl)-9-borabicyclo [3.3.1]nonane sur un dérivé de formule générale (II) pour lequel je substituant R'₁ est un atome de brome, d'iode ou de chlore par analogie avec les méthodes décrites par F.

ရွ

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

14

DIEDERICH et P. J. STANG, Metal Catalysed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, (1997) en présence d'un sel de palladium (par exemple le tétrakis triphénylphosphine ou le chlorure de palladium diphénylphosphino ferrocène) et d'une base comme le phosphate de potassium, dans un solvant inerte tel qu'un amide (N.N-diméthylformamide par exemple), un éther (tétrahydrofuranne par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

© Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₃, représente un radical -NRaRb peuvent être préparés par action d'une amine HNRaRb sur un dérivé de formule générale (II) pour lequel le substituant R'₁ (R'₁ signifiant l'un des substituants R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄ ou R'₃) est un atome de brome, d'iode ou de chlore par analogie avec les méthodes décrites dans J. Org. Chem., 6066 (1997) et Tetrahedron Lett., 6359 (1997) en présence d'un catalyseur de palladium dans des conditions semblables à celles décrites pour la réaction du dérivé halogéné de formule (III) sur le dérivé de formule générale (II).

Lorsque Ra et Rb représentent des atomes d'hydrogène, le dérivé aminé obtenu peut être transformé en un dérivé fluoré par action d'un nitrite alcalin (nitrite de sodium par exemple) en milieu acide (acide tétrafluoroborique ou acide hexafluorophosphorique) dans l'eau à une température comprise entre -10 et 20°C pour préparer un tétrafluoroborate ou un hexafluorophosphate de diazonium suivie de la pyrolise du produit obtenu selon la réaction de Baz-Schieman, Org. Synth., Coll 5, 133 (1973).

20

© Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R, R', R', R', R', représente un radical alcoyloxy, alcoylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, benzyloxy, hétérocyclylméthyloxy peuvent être préparés par action de l'alcool ou du thiol correspondant sur le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine pour lequel l'un des R', est un atome de brome, d'iode ou de chlore. La résation s'effectue généralement dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydroftranne, dioxanne par exemple), un amide (N.N-diméthylformannide

par exemple) ou le diméthylsulfoxyde, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), le méthyllithium ou le n-butylithium à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₃, représente un radical hydroxy peuvent être préparés à partir du dérivé correspondant pour lequel l'un des R'i est méthoxy par action d'un acide fort tel que l'acide bromhydrique à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du métange réactionnel.

Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₃, R'₃, représente un radical trifluorométhoxy peuvent être obtenus par analogie avec la méthode décrite par SUN W. Y. Synlett, 11, 1279 (1997) pour préparer un dérivé pour lequel R'₁ est un radical –O-CS-SCH, à partir du dérivé hydroxylé correspondant; ce radical est transformé en un radical trifluorométhyle par application des méthodes décrites par KUROBOSHI M. et coll. Tetrahedron Lett., 33(29), 4173 (1992) en présence de 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoine dans un complexe HF-pyridine à une température comprise entre 0 et 20°C.

2

un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), le méthylithium, nphénoxy, benzyloxy, hétérocyclyloxy ou hétérocyclylméthyloxy peuvent être obtenus exemple), un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) ou diméthylsulfoxyde, en par action du dérivé halogéné correspondant sur le dérivé de formule générale (II) pour lequel le R', à modifier est hydroxy. On opère de préférence au moyen du dérivé bulyllithium eventuellement en présence d'un sel de palladium [par analogie avec les Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de Ri, R', R', R', R', R', représente un radical alcoyloxy, cycloalcoyloxy, bromé, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par presence d'un accepteur d'acide tel qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), méthodes décrites dans J. Am. Chem. Soc., 4369 (1999); Tetrahedron Lett., 8005 (1997); Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2047 (1998)], à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel. 12 20 25

© Les dérivés hétérocyclylalooyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels R₁ représente un radical trifluorométhyle peuvent être préparés par action d'un agent de triflurométhylation (dérivé bromé Br-CF₃ ou iodé I-CF₃ notamment) sur le dérivé hétérocyclylalooyl pipéridine pour lequel l'un des R₄ est un atome de brome, d'iode ou de chlore, en présence de cuivre ou d'un sel de cuivrel tel Cul, dans un solvant comme le diméthylformamide, entre 20 et 150°C, par analogie avec J.C.S. Chem. Commun, 1, 53 (1992) ou Chem. Commun, 18, 1389 (1993).

ಜ್ಞ

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

16

© Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₃, représente un radical alcoylthio, cycloalcoylthio, trifluorométhylthio, phénylthio ou hétérocyclylthio peuvent être obtenus par action du dérivé halogéne correspondant sur le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine portant un substituant mercapto. On opère de préférence au moyen du dérivé bromé, dans les conditions décrites ci-dessus pour l'action d'un dérivé halogèné sur un alcool, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Dans le cas du radical trifluorométhylthio, on procède par analogie avec la méthode décrite dans Tet. Lett., 33(44), 6677 (1992).

10 Le dérivé mercapto de l'hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) peut être obtenu à partir du dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine pour lequel l'un des R'i est un atome de brome, d'iode ou de chlore (de préférence un atome de brome) par analogie avec les méthodes décrites par Q.L. ZHOU et coll., Tetrahedron, 15, 4467 (1994); C. BIENIAUZ et coll., Tetrahedron Letters, 34, 6, 939 (1993) et E.D. AMSTUTS, J. Am. Chem. Soc., 68, 498 (1946). La réaction s'effectue par exemple en présence de Na,PO,S ou de Na,S dans un solvant inerte tel un alcool (méthanol, éthanol par exemple) éventuellement en présence d'eau à une température comprise

© Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R., R', R', R', R', représente un radical cyano peuvent être obtenus à partir du dérivé correspondant pour lequel l'un des R', est un atome d'halogène de préférence un atome de brome ou d'iode par application des méthodes décrites par HALLEY F. et coll., Synth. Comm., 27, 7, 1199 (1997) et TSCHAEN D. M. et coll., J. Org. Chem., 60, 14, 4324 (1995), en présence de CuCN, de KCN éventuellement en présence d'un catalyseur.

ខ្ល

25

entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ représente un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle ou -CO-NRaRb peuvent être préparés à partir du dérivé cyano, selon les méthodes habituelles de transformation en un acide, en un ester et en 30 un amide, qui n'affectent pas le reste de la molécule et dont certaines des conditions de mise en œuvre ont été rappelées ci-avant. Notamment, en présence d'un carbodiimide (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne), un amide (N,N-diiméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2-éthane, chloroforme) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

PCT/FR01/03559

1,

© Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₃, R'₃, représente un radical hydroxyméthyle peuvent être obtenus par réduction d'un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel l'un des R'₁ représente un radical carboxy, au moyen d'un agent de réduction comme par exemple l'hydrue de lithium et d'aluminium, un borohydrure dans d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2-éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

- Les dérivés hétérocyclylalooyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₃, représente un radical alcoyloxyméthyle ou cycloalcoyloxyméthyle peuvent être obtenus par action du dérivé halogéné correspondant (de préférence le dérivé bromé) sur le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine correspondant pour lequel le R'₁ représente un radical hydroxyméthyle. La réaction s'effectue généralement dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) ou le diméthylsulfoxyde, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple) ou un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), à une température comprise entre 20 et 100°C.
- 20 Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ représente un radical fluorométhyle peuvent être obtenus par action d'un agent de fluoration sur le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine pour lequel le R'₁ correspondant représente un radical hydroxyméthyle. La réaction peut. être mise en œuvre dans les conditions de fluoration décrites précédemment pour la mise en place d'un radical Re signifiant le fluor.
- Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₃, représente un radical alcoylthiométhyle ou cycloalcoylthiométhyle peuvent être obtenus par action du thiol correspondant sur un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine pour lequel le R'₁ à modifier est halogènométhyle (halogène étant de préférence un atome de brome ou de chlore). La réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) ou le diméthylsulfoxyde, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple) ou un hydrure de métal aloalin (hydrure de sodium par

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

18

exemple), à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du métange réactionnel.

Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine portant un R', halogénométhyle sont préparés à partir du dérivé correspondant pour lequel le R', est un radical hydroxyméthyle, par action d'un agent d'halogénation (dérivé halogèné du phosphore ou chlorure de thionyle. La réaction s'effectue éventuellement au sein d'un solvant inerte tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre 0 et 60°C éventuellement en présence d'une base comme la pyridine.

Les dérivés hétérocyclylalooyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₄

Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ représente un radical carboxyméthyle peuvent être obtenus par action d'un cyanure alcalin sur un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine pour lequel le R'₁ à modifier est halogénométhyle (halogène étant de préférence un atome de brome ou de chlore) suivie de l'hydrolyse du nitrile. La réaction s'effectue au moyen de cyanure de sodium ou de potessium dans un solvant organique comme le

au moyen de cyanure de sodium ou de potassium dans un solvant organique comme le diméthylsulfoxyde ou le diméthylformamide, ou dans un mélange eau-alcool, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel, puis action d'un acide fort tel que l'acide chlorhydrique, éventuellement en présence d'un alcool aliphatique inférieur, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ représente un radical alcoyloxycarbonylméthyle, cycloalcoyloxycarbonylméthyle ou —CH₂-CO-NRaRb peuvent être obtenus à partir de l'acide correspondant selon les méthodes habituelles de transformation d'un acide en

PCT/FR01/03559

19

ester ou en amide qui n'affectent pas le reste de la molécule, notamment en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide comme décrit précédemment.

Les dérivés hétérocycliques de formule générale (III) pour lesquels Hal est un atome de brome, R₁ est défini comme précédemment, X₁ à X₄ représentent respectivement >C-R₁, à >C-R₁, et X₅ représente >CH, peuvent être préparés par bromation des 4-hydroxyquinoléines correspondantes au moyen d'un agent de bromation comme l'oxytribromure de phosphore ou le bromure de thionyle sans solvant, à une température comprise entre 20 et 115°C.

Les 4-hydroxyquinoléines peuvent être préparées par décarboxylation des 3-carboxy10 4-hydroxyquinoléines correspondantes en opérant dans un solvant comme le
diphényléther à une température comprise entre 100 et 260°C.

Les 3-carboxy-4-hydroxyquinoléines peuvent être préparées par analogie avec la méthode décrite dans la demande de brevet européen EP 379 412 à partir du dérivé d'aniline souhaité.

Les dérivés hétérocycliques de formule générale (III) pour lesquels Hal est un atome de brome, R, est défini comme précédemment, X, à X₄ représentent respectivement >C-R', à >C-R', à +C-R', et X₃ représente >C-C', peuvent être préparés par bromation de la 3-chloro-4-hydroxy-quinoléine correspondante. La bromation s'effectue généralement avec du dibromure de triphénylphosphine dans l'acétonitrile à une température comprise entre 20 et de 83°C.

Les 3-chloro-4-hydroxy-quinoléines peuvent être préparées par chloration d'une 4-hydroxyquinoléines. La chloration s'effectue par exemple au moyen de N-chlorosuccinimide dans un solvant comme l'acide acétique à une température comprise entre 20 et 100°C.

Les dérivés hétérocycliques de formule générale (III) pour lesquels Hal est un atome de brome, R₁ est défini comme précédemment, X₁ à X₄ représentent respectivement >C-R₁ à >C-R₁ à >C-R₁ a + C-R₂ et X₅ représente >C-COCF, peuvent être préparées par analogie avec la préparation des dérivés pour lesquels X₅ représente >CH par bromation du dérivé 4-hydroxy 3-trifluoracétyl quinoléine correspondant. La réaction s'effectue sans solvant, au moyen d'un agent de bromation comme de l'oxytribronmure de phosphore, à une température comprise entre 20 et 115°C. La 4-hydroxy 3-trifluoracétyl quinoléine peut être préparée par analogie avec la méthode décrite pour la préparation de la 3-carboxy 4-hydroxy quinoléine.

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

20

Les dérivés hétérocycliques de formule générale (III) pour lesquels Hal est un atome d'iode, R₁ est un radical méthòxy, X₁ à X₄ représentent respectivement >C-R₁ à >C-R₁ et X, représente >C-F, peuvent être préparés par analogie avec les travaux de E. Arzel et al., Tetrahedron, <u>55</u>, 12149-12156 (1999) à partir de 3-fluoro-6-méthoxyquinoléine, par action successive d'une base puis de l'iode. On utilise par exemple le diisopropylamidure de lithium dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofuranne) à une température comprise entre -80 et 20°C.

La 3-fluoro-6-méthoxyquinoléine peut être obtenue par pyrolyse du 3-tétrafluoroborate ou du 3-hexafluorophosphate de diazonium de 610 méthoxyquinoléine selon la réaction de Balz-Schieman, Org. Synth., Coll 5, 133 (1973), à une température comprise entre 100 et 240°C. Le 3-tétrafluoroborate de diazonium de 6-méthoxyquinoléine ou le 3-hexafluorophophate de diazonium de 6-méthoxyquinoléine peuvent être obtenus à partir de la 3-amino-6-méthoxyquinoléine

par action d'un nitrite alcalin (nitrite de sodium par exemple) en milieu acide (acide tétrafluoroborique ou acide hexafluorophophorique) dans un solvant tel que l'eau à une température comprise entre -10 et +20°C, par analogie avec les travaux de A. Roe et al., J. Am. Chem. Soc., 71, 1785-86 (1949) ou par action d'un nitrite d'alcoyle (comme par exemple le nitrite d'isoanyle) et du complexe de trifluoroborate diéthyléther dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple) à une température comprise entre -10 et +10°C.

La 3-amino-6-méthoxyquinoléine est préparée comme décrit par N. Heindel, J. Med. Chem. (1970) 13, 760. Les dérivés hétérocycliques de formule générale (III) pour lesquels Hal est un atome de brome, R₁ est défini comme précédemment, X₂ à X₄ représentent respectivement >C-R₂ à >C-R₂, et X₁ représente un atome d'azote ou bien X₁, X₃, X₄ représentent

respectivement >C-R', >C-R', >C-R', et X, représente un atome d'azote, et X,

. 52

représente >CH ou >C-Cl, peuvent être préparés par analogie avec les méthodes décrites précédemment lorsque X, à X, représentent respectivement >C-R', à >C-R', ou selon les synthèses décrites par Adams J.T. et coll., J. Am. Chem. Soc., 68, 1317 30 (1946) pour les 1,5-naphtyridines et S. Radl et coll., Collect. Czech. Chem. Commun., 56, 2420 (1991) pour les 1,7-naphtyridines à partir des 3-amino-pyridines.

Lhydroxynaphtyridine nécessaire pour la mise en œuvre de la réaction est préparée également par analogie avec les méthodes décrites précédemment pour les hydroxyquinoléines, mais à partir de 3-amino pyridine ou de ses dérivés substitués.

35 Les dérivés de 3-amino pyridine peuvent être obtenus par adaptation des méthodes

PCT/FR01/03559

its derivatives, Supplement Part III, page 41. Ed. R.A. Abramovitch, InterScience. décrites dans « The Chemistry of Heterocyclic Compounds », Vol. 14, Pyridines and Publication.

>C-R',, >C-R',, >C-R', X, représente un atome d'azote, et X, représente >CH ou Les dérivés, hétérocycliques de formule générale (III) pour lesquels Hal est un atome lorsque X, à X, représentent respectivement >C-R', à >C-R', ou selon les synthèses décrites par D.. Heber et coll., Arzneim-Forsch, 44, 809 (1994) à partir des 2-aminode brome, R, est défini comme précédemment, X,, X, représentent respectivement >C-Cl, peuvent être préparés par analogie avec les méthodes décrites précédemment pyridines ou de leurs dérivés substitués.

Les 2-amino-pyridines peuvent être obtenues par application ou adaptation des methodes decrites dans «The Chemistry of Heterocyclic Compounds», Vol. 14, Pyridines and its derivatives, Supplement Part III, page 41. Ed. R. A. Abramovitch. Interscience Publication.

2

benzenamide est obtenu à partir de l'aniline correspondante par application ou Chem. Soc., 69, 184 (1947). Le 2-amino-benzenamide est cyclisé en présence d'un orthoformiate d'alkyle comme l'orthoformiate d'éthyle dans un solvant comme le diéthylèneglycol à une température comprise entre 105 et 120°C pour donner la 4adaptation des méthodes décrites par V. SNIECKUS, Chem. Rev., 90, 879 (1990) et Les dérivés hétérocycliques de formule générale (III) pour lesquels Hal est un atome de brome, R, est défini comme précédemment et X, représente un atome d'azote peuvent être obtenus à partir des 2-amino-benzenamides comme décrit dans J. Am. hydroxy-quinazoline qui est bromée comme décrit précédemment. Le 2-amino-Pure Appl. Chem., 62, 2047 (1990). 15 2

19, 3087 (1989). La 4-hydroxy-cinnoline obtenue est bromée dans les conditions Les dérivés hétérocycliques de formule générale (III) pour lesquels Hal est un atome peuvent être obtenus à partir de 2-acétyl-aniline comme décrit dans Synth. Commun, décrites précédemment. Les 2-acétyl-anilines sont obtenues à partir de l'aniline de brome, R, est défini comme précédemment et X, représente un atome d'azote correspondante par application des méthodes citées ci-avant pour le 2-amino-25

8

:

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n = 0, et R", représente carboxy peuvent être préparés à partir du dérivé de pipéridine correspondant de formule générale :

S

Chem. Commun., 473 (1975) par réaction entre le dérivé de pipéridine avec le comme précédemment, par analogie avec les travaux de Koppei, J. Chem. Soc. exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple) à une empérature comprise entre 0 et 100°C. L'adduit intermédiaire obtenu est ensuite dans laquelle R", défini comme ci-dessus est préalablement protègé et Rz est défini sulfoxyde de vinyle et de phényle en présence d'une base (hydrure de sodium, diisopropylamidure de lithium ou hexaméthyldisyliyl amidure de lithium par hermolysé entre 60 et 150°C dans un solvant inerte (chloroforme, tétrahydrofuranne, toluène ou xylène par exemple). Rz est avantageusement un groupement protecteur de l'atome d'azote comme t-butyloxycarbonyle par exemple. ទ

correspondant de formule générale (V) pour lequel R", est préalablement protégé, Notamment on opère par action successive d'une base comme par exemple le Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n = 1 ou 2 et R"; représente carboxy peuvent être préparés à partir du dérivé de pipéridine (tétrahydrofturanne par exemple) à une température comprise entre -80 et 0°C puis selon ou par analogie avec les méthodes décrites ci-après dans les exemples. diisopropylamidure de lithium ou le n-butyllithium, dans un solvant tel qu'un éther d'un halogénure d'alkényle (halogénure d'allyle ou halogéno-1-but-3-éne). 13 . 50

comme précédemment et R", est alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonylméthyle, cycloalcoyloxycarbonyléthyle, -CH₂-CONRaRb, Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n est défini alcoyloxycarbonyléthyle, alcoyloxycarbonylméthyle, -CO-NRaRb, 52

(CH₂),-CONRaRb ou pour lesquels Rc dans R, représente alcoyloxycarbonyle,

en ester ou en amide qui n'altèrent pas le reste de la molécule. La préparation des acide carboxylique correspondant, selon les méthodes habituelles de transformation cycloalcoyloxycarbonyle ou -CO-NRaRb peuvent être préparés à partir du dérivé esters s'effectue en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodilmide (N,N'-dicyclocarbodiimide par exemple) ou le N,N'-carbonyldiimidazole dans un 3

PCT/FR01/03559

23

ether (tétrahydrofuranne ou dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide par exemple) ou un solvant chloré (dichlorométhane, dichloro-1,2-éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel. La préparation des amides s'effectue par action de l'amine correspondante dans les conditions identiques à celles décrites précédemment. Notamment aussi, lorsqu'il s'agit de la préparation d'un dérivé pour lequel Rc dans R', est un ester, par analogie avec les méthodes décrites par Saha et al., J. Chern. Soc. Perkin I, 505 (1985) par action d'un diazoalkane (diazométhane par exemple) dans un éther (diéthyléther par exemple) à une température comprise entre - 10 et 5°C.

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n est défini comme précédemment et R¹, représente cyano, -CH₂-CN ou -(CH₂)-CN peuvent être préparés à partir des amides correspondants par action d'un agent de déshydratation, par adaptation des méthodes décrites par Bieron et al., Zabicky « The chemistry of amides » Wiley, pp. 274-283 (1970). La réaction s'effectue en présence de pentoxyde de phosphore ou d'oxychlorure de phosphore avec ou sans solvant, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

13

2

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n est défini comme précédemment et R'', représente hydroxyméthyle, cyanométhyle ou carboxyméthyle peuvent être préparés à partir du dérivé de pipéridine de formule générale;

dans laquelle Rz et n sont définis comme précédemment, et Ry représente un radical protecteur facilement hydrolysable, notamment par action d'un hydrure (hydrure d'aluminium par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple) à une température comprise entre 20 et 60°C pour préparer le dérivé de pipéridine pour lequel R', est hydroxyméthyle, puis transformation du radical hydroxyméthyle en un radical cyanométhyle puis carboxyméthyle selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule.

25

9

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

24

Lorsque Ry représente un radical facilement hydrolysable il peut être notamment choisi parmi alcoyle (1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée), benzyle, cycloalcoyle, phénylpropyle ou allyle.

trichlorure ou le tribromure de phosphore ou par action d'un chlorure d'alcanesulfonyle (chlorure de méthane sulfonyle ou chlorure de p-toluênesulfonyle par exemple) dans un solvant inerte (dichlororméthane par exemple) puis action d'un cyanure alcalin (cyanure de potassium ou cyanure de sodium par exemple) et (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C peut être mise en oeuvre dans le diméthylsulfoxyde, un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple), un éther (par exemple le La transformation en acide peut notamment être mise en oeuvre à partir de ce demier, par action d'un agent d'halogénation comme par exemple le chlorure de thionyle ou le hydrolyse. La reaction d'halogénation s'effectue dans un solvant chloré et la température de reflux du mélange réactionnel. La réaction du cyanure alcalin comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. L'hydrolyse du nitrile s'effectue selon les méthodes classiques qui n'altèrent pas le reste de la une température comprise entre 20 et 70°C, suivi de la saponification de l'ester obtenu (par exemple par l'hydroxyde de sodium dans un mélange de dioxanne et tétrahydrofuranne) ou un alcool (par exemple méthanol ou éthanol), à une température molécule, notamment par action de l'acide chlorhydrique en milieu méthanolique, à d'eau), ou bien directement par action de l'acide sulfurique aqueux à une température comprise entre 50 et 80°C. 10 52

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n et Rz sont définis comme précédemment et R', représente un radical 2-carboxyéthyle peuvent être préparés à partir du dérivé de formule générale (IV) pour lequel R', représente un radical hydroxyméthyle par l'intermédiaire du dérivé halogéné (préparé comme décrit ci-dessus) puis condensation du sel de sodium du malonate de diéthyle suivie de l'hydrolyse acide en milieu aqueux du produit obtenu.

25

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n et Rz sont définis comme précédemment et R', représente carboxy hydroxy méthyle ou carboxycarbonyle peuvent être préparés par homologation du dérivé de pipéridine de formule générale:

PCT/FR01/03559

mélange réactionnel. Les dérivés pour lesquels R", est carboxycarbonyle sont adaptation des méthodes décrites par M. Mizuno et al., Tetrahedron Lett. 39, 9209 exemple) dans un solvant polaire (eau par exemple) à la température de reflux du dans laquelle Rz et n sont définis comme précédemment, par application ou (1998). La réaction s'effectue par action d'un phosphorocyanidate de dialkyle (triéthylamine par exemple) dans un éther (tétrahydrofuranne par exemple) à une obtenus par oxydation de l'ester correspondant, par adaptation des méthodes décrites (phosphorocyanidate de diéthyle par exemple) en présence d'une base organique température comprise entre -50 et 10°C. Le dicyanophosphonate intermédiairement obtenu est ensuite hydrolysé en milieu acide (acide chlorhydrique concentre par par Burhardt et al., Tetrahedron Lett., 29, 3433 (1988) suivie de l'hydrolyse du produit obtenu. Notamment par action d'un oxydant comme le triacetoxy-1,1dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one dans un solvant tel qu'un nitrile ou un dérivé entre 0 et 40°C, suivie de l'hydrolyse par action d'une base (hydroxyde de sodium par exemple) dans un solvant hydroalcoolique (eau - méthanol par exemple) à une chloré (acetonitrile ou dichlorométhane par exemple) à une température comprise température comprise entre 20 et la température de reflux du mélange réactionnel.

ខ្ម

12

15

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n et Rz sont pour lequel Rc est carboxy. Les conditions de fluoration sont similaires à celles décrites précédemment pour la préparation de dérivés pour lesquels Re dans Y est un définis comme précédemment et R7 représente -CF1-Rc peuvent être préparés par pour lequel R", est un radical -CO-Rc, Rc étant un ester, par analogie avec les méthodes décrites par M. Parisi et al., J. Org. Chem, 60, 5174 (1995), puis action d'un agent de fluoration sur un dérivé de la pipéridine de formule générale (IV) éventuellement hydrolyse de l'ester si l'on veut obtenir un dérivé de la pipéridine atome de fluor. L'hydrolyse s'effectue par action d'une base dans un solvant hydroalcoolique dans les conditions décrites ci-avant. 52 20

définis comme précédemment et R", représente un radical -CH-Rc peuvent être Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n et Rz sont ဓ္က

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

s'effectue par action d'un oxydant (bichromate de potassium par exemple) en milieu acide (acide sulfurique par exemple) dans un solvant polaire (eau par exemple) ou chloré (dichlorométhane par exemple) à une température comprise entre 0 et 20°C. La transformation en un dérivé insaturé s'effectue par adaptation des méthodes décrites phosphore (carbethoxymethylene triphenylphosphorane par exemple) dans un hydrocarbure (toluène par exemple) à une température comprise entre 60°C et la pour lequel R", est -CH=CH-Rc où Rc est un ester par application de la méthode de Wittig puis éventuellement hydrolyse de l'ester obtenu en un acide. L'oxydation oxyde de chrome en présence d'une base (pyridine par exemple) dans un solvant par Johnson dans « Ylid Chemistry » Academic Press (1966) par action d'un ylure de température de reflux du mélange réactionnel. L'hydrolyse s'effectue selon les R", représente un radical hydroxyméthyle par adaptation des méthodes décrites dans Org. Synth. Coll., Vol. II, p. 541, Coll. Vol. 5 p. 242 puis transformation en un dérivé préparés par oxydation en aldéhyde du dérivé de formule générale (IV) pour leque méthodes décrites précédemment.

20

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n et Rz sont définis comme précédemment et R", représente un radical C(CH3),Rc ou -C(cycloalk)Rc peuvent être préparés à partir d'un dérivé de formule générale (IV) adaptation des méthodes décrites par Ashutosh et al., Tetrahedron Lett., 40, 4733 (1999) et Sauers, J. Org. Chem., 57, 671 (1992) puis hydrolyse éventuelle de l'ester est un ester de l'acide pour lequel R", est -CH,COOH par obtenu. La réaction s'effectue notamment par action successive d'un amidure diisopropylamidure de lithium par exemple puis d'un halogénure de méthyle (iodure de méthyle par exemple) ou d'un dérivé de formule Hal-Alk-Hal (Hal étant de préférence un atome de brome) dans un solvant polaire (hexaméthylphosphororriamide par exemple) à une température comprise entre 0 et 60°C. pour lequel R", 52

2

formule générale (II) si l'on préser condenser en premier lieu la pipéridine sur le dérivé hétérocyclique de formule générale (III), puis transformer le radical R, dans les Il est entendu que les procédés énoncés ci-dessus pour la préparation des dérivés de pipéridine de formule générale (IV) peuveint également être appliqués aux dérivés de conditions décrites ci-avant.

ဓ္က

Il est également entendu que les méthodes décrites ci-après dans les exemples font galement partie de la présente invention.

PCT/FR01/03559

27

Il est entendu que les dérivés de formule générale (I) et (II), peuvent exister sous des formes énantiomères ou diastéréoisomères ou sous forme syn ou anti. Les formes énantiomères ou diastéréoisomères et syn ou anti et leurs mélanges entrent aussi dans le cadre de la présente invention. Ces formes peuvent être séparés selon les méthodes habituelles. Notamment par chromatographie sur silice ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).

Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (f) peuvent être le cas échéant transformés en sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, phénylsulfonates, p. toluèmesulfonates, iséthionates, naphylsulfonates ou camphorsulfonates, ou avec des dérivés de substitution de cès composés).

23

certains des dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (I) portant un radical carboxy peuvent être transformés à l'état de sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels entrent également dans le cadre de la présente invention. Les sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino-terreuse), de l'ammoniae ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant

l'anmoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

28

de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium). le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, disopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl-U-phénéthylamine, NN-dibenzyléthylènediamine, diphénylènediamine, benzhydrylamine, quinine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine).

Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine selon l'invention sont des agents antibactériens particulièrement intéressants.

10 In vitro, les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine selon l'invention se sont montrés actifs sur germes gram positifs à des concentrations comprises entre 0,03 et 4 μg/ml sur Staphylococcus aureus ASS155 résistante à la méticilline, ainsi que la majorité d'entre eux à des concentrations comprises entre 0,03 et 8 μg/ml sur Streptococcus pneumoniae 6254-01 ; ils se sont également montrés actifs sur les germes à gram

15 négatifs comme par exemple, et à titre non limitatif, sur Morazella catarrhalts IPA 152, à des concentrations comprises entre 0,12 et 64 µg/ml. In vivo, ils se sont montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à Staphylococcus aureus IP8203 soit à des doses comprises entre 18 et 150 mg/kg par voie sous cutanée (DC₂₀), soit à des doses comprises entre 20 et 150 mg/kg par voie orale.

20 Enfin, les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de leur faible toxicité. Aucun des produits n'a manifesté de toxicité à la dose de 100 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris (2 administrations).

Dans la formule générale (I), les produits pour lesquels

X, X, X, X, et X, representent respectivement >C-R', à >C-R', ou bien l'un au plus 25 d'entre eux représente un atome d'azote,

R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅, sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, alcoyloxy, ou représentent un radical méthylène substitué par alcoyloxy

PCT/FR01/03559

atome d'hydrogène et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy) ou R, représente carboxy, alcoyloxycarbonyle, -CONRaRb (pour lequel Ra représente un R, représente hydroxyméthyle, alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone substitué par carboxy, alcoyloxycarbonyle,

- -CR'b=CR'c-R's pour lequel R's représente phényle, et pour lequel R'b et R'c ou bien R'3 représente R, représente un radical alk-R', pour lequel alk est un radical alcoyle et R', représente hydrogène, cycloalcoyle, cycloalcoylthio, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylamino, hétérocyclyloxy, hétérocyclylthio représentent hydrogène,
- Y représente un radical >CH-Re pour lequel Re est hydrogène, fluoro ou hydroxy, n est un nombre entier de 2 à 3

étant entendu que les radicaux ou portions phényle ou hétérocyclyle mentionnés ci-dessus peuvent être éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 halogènes, sont particulièrement intéressants.

- Notamment les dérivés d'hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (I) cités
- I'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thién-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique,
- 4-[3-(3-chlow-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, 1'acide
- l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-thiazol-2-thioéthyl)pipéridin-4-carboxylique,
- 1-(2-cyclopentylthio-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylique, l'acide
- 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-allyl)pipéridine-4-carboxylique, l'acide 52

ainsi que leurs sels.

Parmi les produits selon l'invention, peuvent être cités plus particulièrement les dérivés de d'hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (I) dont les noms suivent:

8

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl pipécidine-4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[4-phénylbutyl]pipéridine-4 carboxylique

8

Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-fluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(3-fluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(4-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl)butyl]

pipéridine-4-carboxylique

Acide. 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 15

Acide -4[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)propyl] 20

pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 25

Acide -4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-phénylthio-propyl]pipéridine-4 carboxylique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-

fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique 9

PCT/FR01/03559	
VO 02/40474	

31

Acide 44(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3fluorophenylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique Acide -4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(4fluorophenylthio)èthyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophénylitio)propyl]pipéridine 4-carboxylique
 Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3-diluorophénylitio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3-10 difluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique
 Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,6-difluorophénylthio)èthyl]pipéridine-4-carboxylique
- difluorophénylthio/éthyllpipéridine-4-carboxylique rifluorophénylthio/éthyllpipéridine-4-carboxylique rifluorophénylthio/éthyllpipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-tifluorophénylthio)ethyl]pipéridine-4-carboxylique
 Acide 4-[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tifloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tifloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tifloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tifloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tifloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tifloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tifloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tifloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tifloro-6-méthoxyquinolin-4-tifloro-6-methoxyquinolin-4-tiflor
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trillorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

uffluorophénoxy)éthylpipéridine 4-carboxylique Acide 4-(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6uffluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophenoxy)ethyl]piperidine 4-carboxylique

- 25 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5-diftuorophénylamino)éthyl]pipéndine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-nf)tuorophénylamino)éthyl]pipéndine-4-carboxylique
 - Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[2-(2-4-6-30 bifluorophénylamino)éthyl]pipéridiné-4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

32

Acide 4-{3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide -4(3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,6-difluorophénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique

- Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-<2-chlorophénylthio)éthyl]pipéndino-4-carboxylique
 Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-chlorophénylthio)propyl]pipéndine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-ylpropyl]-1-[2-(3-10 chlorophényllhio)éthyllpipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-ylpropyl]-1-[3-(3
 - chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- 15 Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-chlorophénylthio)propy][pipéridine-4-carboxylique Acide -4[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2-méthylphénylthio)éthyl[pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique
 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-

ខ្ល

- Acide 44-13-chloro-6-methoxyqunolm4-yilpropyi]-1-[24-15-methylphenylthio)ethylpiperidine-4-carboxylique
 Acide 44-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-ylpropyi]-1-[3-(3-methylphenylthio)propyl]piperidine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{4méthythlenylthio)ethyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{4méthythénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-ylpropyl]-1-[2-(2-30 milluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

PCT/FR01/03559

33

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(3trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 443-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl)-1-(3-chloro-6-methoxyyl)pipéridine-4-cmboxylique
Acide 4-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4-trifluorométhylphényltio)ethyl)pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-

triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique
 Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-

Acide 4-{3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2-

méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

méthoxyphénylthio)propyl]pipénidine-4-carboxylique

15 Acide 4-[3-(3-chlon-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthoxyphenylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-

méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(4-

methoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[343-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[cyclopentylméthy]]pipéridine-4-carboxylique

 Acide -4-(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl)éthyl]pipéridine-4 cartoxylique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopentylthio)ethyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-

30 (cyclopentylthio)propyl]piperidine-4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

34

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(cyclohexylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(thien-2-yl)butyl]pipéridine-4carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-

yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(thien-3-yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(thien-3-yl)butyl]pipéridine-4-

carboxylique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine-4-earboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl]-1-[3-(thien-3-

yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique

5 Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-

yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-thiazol-2-

yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

20

Acide 4-[343-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(pyridin-2-yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique

25 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-

yl)thiopropyllpipéridine 4-carboxylique

Acide 4-{3-{3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-3-yl)propyl]piperidine-4-arbaryline

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(pyridin-3-yl)butyl]pipéridine-

30 4-carboxylique

PCT/FR01/03559

90

Acide :4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-3-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-3yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)propyl]piperidine-4-carboxylique

Acide 4{3/3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyridin-4-yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-

0 yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-

ylytiopropyl]pioteridine-4-carboxylique Acide 4-(3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(pyrazin-2-yl)propyl]pipéridine-

4-carboxylique

15 Acide 4-[3-Chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2-yl)butyl]pipéridine-

4-carboxylique Acide 443-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyrazin -2-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-(pyrazin-2-

20 yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{4-fluoro-phényl}-prop-2ynyl]pipéndine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-carboxylique 25 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,3,5-mifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[343-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl]propyl]-1-{34(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-30 ynyl]pipéridine-4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

36

Acide 4-{3-(3-4:1-dr)oro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipétidine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéndine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5-fluoro-phényl)-

prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

. 9

Acide -4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-chloro-2-fluoro-ph£nyl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3-filuoro-4-méthyl-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine 4-carboxylique

15 Acide -4-{3-{3-Ghloro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-{3-{3,5-bis-trifluorométhyl-phop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propy]]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-

ynyl]pipéridine 4 carboxylique Acide 44(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-3-yl)-prop-2-

20 ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{1,3-thiazol-2-yl}-prop-2-ynyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 44[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(1,3-thiazol-4-yl)-prop-2ynyl]piperidine-4-carboxylique 25 Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1,3-thiazol-5-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-

30 ynyllpipéridine-4-carboxylique

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2ynyl]pipéridine 4 carboxylique Acide -4-{3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclohexyl)ethyl]piperidine-4carboxylique Acide 4-[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phenyl)propyl] piperidine-4-Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] carboxylique

Acide 4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

pipéridine-4-carboxylique

difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthy]pipéridine-4-carboxylique Acide 44(3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2, 3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique 2

Acide -4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop 2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine 4 carboxylique . 52

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 30

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophenoxy)ethyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique 2

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y]propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-{3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 13

Acide -4-[3-(3-dim&thylamino -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(ph&syl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-

trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 20

Acide -4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5 difluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique 25

Acide -4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(3- dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 30

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)ethyl]piperidine 4-carboxylique Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-trifluoro-Acide -4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]piperidine-4-carboxylique

ynyl]pipéridine-4-carboxylique

2

Acide 4-[3-(3- hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-carboxylique 12

Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5 difluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-carboxylique

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophenylthio)ethyl]pipéridine-4-carboxylique 22

Acide -4-[3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-(cyclopentylthio)ethyl]piperidine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

yl)thioethyl]pipéridine-4-carboxylique ဓ္က

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phányl)propyl]

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyllpipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluorornéthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,3,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5 trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[34(3-fluorométhyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{2-{pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-

prop-2-ynyl]pipéridine-4-oarboxylique

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine 4 carboxylique

Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]piperidine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(3- aminomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phenyl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(3- aminomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-(3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 15
- Acide 44(3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-
 - (cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-y)propyl}-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine 4 carboxylique
- Acide 44[343- aminométhyl-6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-14[342,3,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pip&idine-4-carboxylique 25
- Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyllpipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
 - (cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(3-morpholinomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(phenyl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-{3-(3- morpholinomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-{3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-
- difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 2
- Acide 4-[3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Ś
- Acide 4-[3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[34[3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2
 - yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] Acide 44[34(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34(3,4,5-trifluorophenyl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 25
- Acide 4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6pipéridine-4-carboxylique
 - trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 9

PCT/FR01/03559

ç

Acide 4-{3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophétylthio}éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4{3.{3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-trilluorophetylamino)ethyl]piperidin-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-tiluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-exboxylique

Acide -4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5- trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

10 trifluorophénoxy)éthy]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop 2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

15 Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-{3-{3-1-fluoro-6-méthoxyquino|in-4-y|}propy|}-1-{3-{3,4,5-trifluorophény|}propy|} pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-

20 trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoryquinolin-4-y)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophényltuio)éthyl]pipénidine-4-carboxylique Acidė 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-tifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

25 Acide 4-{3-{3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4{3-{3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,4,6influorophenoxy)ethyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4

Acide -4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44(3-(3-dimétry)lamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,4,6-tifluorophétry)lpropyl] pipéridine-4-carboxylique.

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridire-4-carboxylique Acide -4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

10 trifluorophénylhio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl)pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(3- diméty/amino-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

15 Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-briftuorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3- dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propy!}-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-{3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{3,4,5-

20 trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl}-prop-2-ynyl]pipéridine 4-carboxylique Acide -4-{3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-trifluoro-

phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique '
Acide -4-[3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5prifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

25

Acide 44(3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-trifluonophénylhio)èthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-

30 urifluorophenylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophenylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-Acide 4-[3-(3-43-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trishorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique trifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-mifluoro-

phenyl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 9

Acide -4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[34(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[34(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl)pipéridine-4-carboxylique 12

Acide -4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

Acide 4-{3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-carboxylique 20

Acide -4-{3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-{3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique . 52

Acide -4-[3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-y])propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3- ammométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl) pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

10

Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide -4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 2

Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénoxy)éthyljpipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-

prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3. aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-carboxylique 25

Acide -4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-carboxylique Acide 4-{3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 2

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-(3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

ន

Acide 4-{3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl pipécidine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4 phenylbutyl]piperidine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2fluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 20

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3fluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4fluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4fluorophényl)butyl] pipéridine-4-carboxylique 25

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3difluorophényl)propyl)pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-y))propy1]-1-[4-(2,3difluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,6difluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(2,6difluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5difluorophenyl)propyl]piperidine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-{3-phénylthio-

propyl]pipéridine-4-carboxylique

ព្ព

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{3-(2fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(3fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3-

difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(2,3difluorophenylthio)propyl]piperidine-4-carboxylique Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,6difluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 52

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi}-1-{2-(3,4,S-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 30

PCT/FR01/03559

49

Acide 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3,5-difluorophénoxy)ethy]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,3,5trifluorophéroxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-{3-{R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{2-{2,4,6-tifluorophénoxy)èthy]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-chloro-6-niethoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéndine-4-carboxylique

2

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,3,5-trilluorophdaylamino)éthyl]pipétidine-4-carboxylique

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéndine-4-carboxylique

15 Acide 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3,4,5 trifluorophénylamino)éthyl)pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propy)]-1-{3-(2,6-difluorophénylthio)propy]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chlom-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3-

20 chlorophénylttio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-(3-(R,S)-tydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl]-1-(3-(2-chlorophfnylthio)propyl]pipéridine 4-caboxylique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-34[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3chlorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-cæboxylique 25 Acide 4-{13-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{2-(4chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-cæboxylique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(4chlorophénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique

8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

80

Acide 4.[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin -4-yl)propy/J-1-{2-(3-méthylphényltio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4{3-(R,S}-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3methylphenylthio)propyl]piperidine-4-carboxylique Acide 44(3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(4-méthylphénylhio)-éthyl]pipéridine-4-exboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-

9

methytphenylthio)propyllpiperidine-4-carboxylique
Acide -4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-y)|propyl}-1-{2-(2-trifluoromethylphenylthio)ethylpiperidine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2-tiflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3-

nifluorométhylphénylltio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(3-triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

8

Acide 4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(4-tifhoromethylphenylthio)ethyl]piperidine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(4-trillurométhylphénylthio)propy]]pipéndine-4-carboxylique

25 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2-méthoxyphénylhio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-{R_S}-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3-methoxyanheunhinolehyl)-1-[2-(3-methoxyanhinolehyl)-1-[2-(3-metho

30 méthoxyphénylthio)éthyl]pipéndine-4-carboxylique

PCT/FR01/03559

Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4methoxyphénylthio)éthyl]pipéridine 4 carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(4 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique [cyclopentylmethyl]piperidine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R;S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{2-(cyclopentyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

.2

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy}}-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]pipéridine 4-carboxylique

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi}-1-[3-(cyclopentylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique 12

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy -3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-2-Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique 20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[3-(thien-3yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique 52

Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique ဓ္ဓ

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4f(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3yl)thiopropyl]pipéridine 4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-thiazol-2yl)butyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

10

Acide 44[34(R,S)-hydroxy-343-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34pyridin-2yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2yl)thiopropyl]pipéridine 4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

. 02

yl)butyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(pyridin-3yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3yl)thiopropyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4 yl)propyl]pipéridine 4 carboxylique 2

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4yl)thioéthyl]pipéridine 4 carboxylique

3

PCT/FR01/03559

6.3

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-4yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y)]propyl}-1-{3-(pyrazin-2-y)propyl]piperidine-4-carboxylique
- 5 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2-yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyrazin -2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chlorv-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(pyrazin-2y1)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique

2

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-fluorophényl)-prop-2-ynyl]prpéndino-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- 15 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-tifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2,4,6-
 - 20 trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéndine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R.S)-bydroxy-3-(3-chlorv-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trilhorv-phányl)-prop-2-ynyl]pipéridins-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propy]]-1-[3-(4-chloro-3-fluoro-phény])-prop-2-yny]]pipéndino-4-carboxylique
- 25 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy!]-1-{3-{3-chloro-4-finon-phény!}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-{R.S}-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéndine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-{R₄S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{3-chloro-5-none-prop-2-ynyl]piperidine-4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

54

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4{3-(R,S}-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(thien-3-yl)
 - prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

10

- Acide 443-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(1,3-thiszol-2yl)-prop-2-ynyl]pipéridine4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(1,3-thiazol-4-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- 15 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]-1-{3-(1,3-thiszol-5-y)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(pyridin-3-yl)-
 - 20 prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yſ)propyl]-1:{3-(pyridin-4-y/)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclohexyl)-ệthyl]pipéridine 4-carboxylique
- 25 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44(3-(R.S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipétidine-4-carboxylique
- Acide_4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-
 - 30 difluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

PCT/FR01/03559

Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluoroph¢nylamino)¢thyl]pip¢ridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclopentylthio)ethyl]piperidine-4-carboxylique 2

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioethyl]piperidine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 13

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-

(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 20 Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3- fluoro -6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y)]propy1]-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 23

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophenylamino)ethyl]piperidine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

2

Acide 443-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44(34R,S)-hydroxy-34(3-diméthylamino -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-

(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diracthylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 25

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-

(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique ဓ္က

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pip&ridine-4-carboxylique ខ្ព

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl)pipéridine-4-carboxylique 12

Acide 4{3{R,S}hydroxy-3{3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophenylamino)ethyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 20 Acide 44[34(R,S)-hydroxy-343- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[243,5difluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 52

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

28

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-

(phényl)propyl} pipéridine-4-carboxylique ព Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5trifluorophenyl)propyl)piperidine 4 carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 15

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluoroph&noxy)&thyl]pip&ridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 20 Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylttio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yf)thioéthyf]pipéridine-4-carboxylique 52

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-30

trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl -6-methoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridine 4 carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)piropyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-carboxylique

9

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 13

Acide -4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 20 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34[3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[24(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 25

Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34[3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 2

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide -4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl) pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(3,5-difluorophenoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

ទ

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 15

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 443-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-

(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique 20 Acide -4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 25

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-9

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4{34(R,S)-hydroxy-3(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique ខ្ព Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phenyl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl]pipéridine 4-carboxylique 13

Acide 4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-

trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)]-1-[2-(2,4,6trifluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-carboxylique 20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthy]]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-: fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 23

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy:3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluorophény)]propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(2,4,6-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique . 7.0 Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- dirnéthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 13

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 25

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophenylthio)ethyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyt-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

PCT/FR01/03559

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipétidine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

2

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophenyl)propyl) piperidine 4-carboxylique 13

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophenylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[24(3,4,5-20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 52

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-

trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique.

ė

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6nifluorophényl)propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

ខ្ព

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 12

Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34[3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[24[34,5trifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-

trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 20 Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S):hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique . 52

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique (2,4,6-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique 3

PCT/FR01/03559

ı,

Acide 4-{1-4(R.S)-hydroxy-3-{3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 443-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(2-(3-4,5-trifhuorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridinc-4-carboxylique

Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-trifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phtnyl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-carboxylique

9

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44(3-(R.S.)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl pipéridine-4

15 Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4phénylbutyl]pipéridine-4-carboxylique

carboxylique

Acide 44(34(R,S)-fluoro-343-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-

20 fluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-fluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl]-1-{3-(4-fluorophény)propyl] pipéndine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-y)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl)butyl] pipéridine-4-carboxylique

. Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(2,3-30 difluorophényl)propyl] pipéndine-4-carboxylique

WO 02/40474

. 99

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-filuoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propy1]-1-(3-(2,6-difluorophény)propy1] pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-fitono-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(2,6-difluorophényl)propyl] pipéridino-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yt)propyt]-1-[3-(3,5-difluorophényl)propyt] pipéridino-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2,3,5bifluorophényl)propy] pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-

10 tifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(3,4,5-triluorophenyl)propyl] pipéridine 4-carboxylique

Acide 443-(R.S.)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-(3-phénylthio-propyl]pipéridine-4-carboxylique

15 Acide 4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-(3-(2-fluorophénylthio)propyl]picéridine-4-carboxylique

Acide 4{3(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{3-(3-fluorophénylthio)propy/}pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-20 fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophcnylthio)propyl]pipchdine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(2,3-difluorophényllhio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

25 Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-difluorophénylthio)éthyl]pipéndine-4-carboxylique

Acide -443-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5: 30 trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

PCT/FR01/03559

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthy]]pipéridine 4-carboxylique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 20

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-[2-(2,4,6 trifluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-carboxylique 15

Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[24(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6difluorophénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique

2

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-y1)propyIJ-1-[2-(2-Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2chlorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique . 25

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2méthylphénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yi)propyi]-1-{3-(2méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3méthylphénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyy]-1-[3-(3-

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-[2-(4méthylphénylthio)propyl]pipéridine 4 carboxylique méthylphénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

2

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique 13

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-{3-(2triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique , 0

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-(3triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-{2-(4 trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4 triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

52

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2methoxyphenylthio)ethyl]piperidine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-8

méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3methoxyphenylthio)propyl]piperidine-4-carboxylique
- Acide 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4 méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-[cyclopentylméthyl]pipéridine-4-carboxylique (cyclopentyl)éthyl]pipéridiñe-4-carboxylique ទ
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)&thyl]pip&ridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 2
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopentylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2-Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique 20
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(thien-2yl)thìopropyl]pipéridine-4-carboxylique 25
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3yl)butyl]pipéridine 4 carboxylique 9

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

5

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{2-(thien-3yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-(3-(thien-3yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(1,3-thiazol-2yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[4-(1,3-thiazol-2
 - yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique ទ
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(pyridin-2yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propys]-1-[4-(pyridin-2yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-2 yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3
 - yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique 20
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propys]-1-[4-(pyridin-3yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-{2-(pyridin-3yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-(pyridin-3yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique 52
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-{3-(pyridin-4yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4
 - yl)butyl]pipéridine 4-carboxylique 9

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-4yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-Acide -4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]:1-{4-(pyrazin-2yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique
 - Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[24(pyrazin -2yl)butyl]pipéridine 4 carboxylique
- Acide -4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[3-(pyrazin-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

2

- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluorophenyl)-prop-2-ynyl]piperidine-4-carboxylique 12
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-[3-(2,4-difluoro phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluoro-
 - Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéndine-4-carboxylique phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 2
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 52

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-4fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
 - Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4
 - fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3-chloro-5fluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y])propyl]-1-[3-(3-fluoro-4methyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-inethoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-bistrifluoromethyl-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 2
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-4yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique . 12
- Acide -4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(1,3-thiazol-5yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)
 - prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 20
- Acide -4(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(pyridin-4-y1)-. prop-2-ynyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine 4-carboxylique 25
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5
 - trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

PCT/FR01/03559

73

Acide 4{3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3;5-difluorophénoxy)èthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-(3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,3,5-trifluorophénoxy)èthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

10 trifluoroph&nylthio)&thyl]pip&ridine.4-carboxylique Acide.4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)&thyl]pip&ridine.4-carboxylique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thio¢thyl]pipéridine4-carboxylique

15 Acide 4-(3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 443-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridino-4-carboxylique Acide 44(3-(Ricer-2-4/3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(thien-2-yl) prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

prop-2711/1pp-traine-7-metoxy-inque
Acide 44(3-(R.S)- fluoro-3-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclohexyl)-ethyl]pip-fridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R.S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

25 Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-tifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-difluorophetylamino)éthyl]pipétidine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2,2,5-30 milluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

7

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthyl)pipéridine 4-carboxylique Acide 44[3-(R.S)- fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-trifluorophéroxy)èthy]pipéridine-4-carboxylique

s Acide 4-(3-(R,S)-filuoro-3-(3-filuoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-tifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-exboxylique

Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{2-(cyclopentylthio)éthy1]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S). fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

2

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propy]}-i-{3-(2,3,5-trifluorophény]}-prop-2-yny]pipéndine-4-carboxy|ique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-34[3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(cyclohexyl)&thyl]piperidine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-

20 (phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophéty)propyl] pipétidine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

25 Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)èthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)gropyl]-1-[2-(2,3,5-

30 trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4(3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(thien 2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

2

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien 2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 13

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(2,3,5-trifluorophényl)propyl) pipéridine-4-carboxylique

Acide 443-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5 Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique trifluorophénylamino)éthyljpipéridine 4-carboxylique

20

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 52

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique ٠<u>۾</u>

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5trifluoro-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro -3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 2

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl -6-methoxyquinolin-4-yllpropyl]-1-[3-(2,3,5 trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique 13

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

20

Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophenylthio)ethyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)ethyl]piperidine-4-carboxylique 52

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique 9

PCT/FR01/03559

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2 yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl -6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl} pipéridine-4-carboxylique

ខ្ព

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-carboxylique 55

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthy(]pipéridine-4-carboxylique Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-carboxylique

Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)ethyl]piperidine-4-carboxylique

Acide 4{3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-i-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique 23

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[34(R,S)- fluoro-34(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 9

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl 6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-y))propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

2

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipétidine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-(2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 12

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique 2

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométryl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométryl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-

25

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5nifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

rifluorophényl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

ទ

- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique trifluorophénoxy)éthy]]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[34(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 5
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-20
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
 - Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propy1]-1-[2-(2,4,6
 - trifluorophénoxy)éthy]]pipéridine-4-carboxylique ខ្ព

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5-trifluoro-Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
 - Acide 44[34(R,S)-fluoro-343-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[242,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

2

- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4 carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)própyl]-1-[2-(2,4;6
 - trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 2
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S): fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[3-(3,4,5-

- trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]

PCT/FR01/03559

Acide -4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-carboxylique trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophenoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

9

- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[34R,S)-fluoro-34[3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[34R,S)-fluoro-34[3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34[3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl} pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-20
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

25

- Acide 4-[3-(R,S)-filuoro-3-(3-filuoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophenylamino)ethyllpiperidine 4-carboxylique
 - trifluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-carboxylique
- Acide -4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 30

WO 02/40474

PCT/PR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-illuoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-

trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin 4-y))propyyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 44[34(R,S)- fluoro-34(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[24(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 20
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)ptopyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6trifluoro-phény!)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44(34(R,S)- fluoro-34(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-
 - (3,4,5-trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

PCT/FR01/03559

83

Acide 4{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2-4:6-trifuorophétrylthio)éthyl]pipétidine-4-carboxylique

Acide 4(3-(R.S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3-4.5-trifluorophenylthio)ethyl]pipendine-4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4-6-trifluoxophénylamino)ethyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-{2-(3,4,5-trifluorophenylamino)ethyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-10 (2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-{3-{R,S}- fluoro-3-{3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3-4,5-trifluorophénoxy)èthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44(3-(R,S)-fituro-3-(3-marpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,4,6-trifluoro-phétyl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl pipéridine-4-ecétique
Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbutyl]pipéridine-4seétique

20 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridino-4-acétique
Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-fluorophényl)propyl]

Acide 44,4-4-chiaro-c-methoxyquinolin-4-yijaropyij-1-14-(2-iilorophenyijaropyij) piperidine 4-acetique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[44(3-fluorophényl)propyl]
25 pipéndine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)propyl] pipéridine 4-ecétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl)butyl] pipéridine-4-acétique

30 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

8

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(2,3-difluorophényl)propyl} pipéridine-4-acétique Acide 44(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,6-difluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique

Acide -4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-{2,6-difluorophényl)propyl} pipéridine 4-acétique

Acide 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propy]-1-{3-{(3,5-chifluorophény)propy]} pipéridino-4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl]

pipéridine 4-acétique

2

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6-crifluorophéryl)propyl] pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique 15 Acide 4-(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénythio-propyl]pipéridine-4 scétique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{2-floro-phénylthio)propyl]pipéndino-4-acétique

Acide 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{3fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

fluorophénylthio/propyl/pipéndine-4-acétique
 Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-

fluorophénylthio)éthyl]pipéridine4-acétique Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin4-yl)propyl]-1-{3-(425 Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3-difluorophénylthio)éthyl]pipéndine-4-acétique

fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(2,3difluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2,6-

difluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

PCT/FR01/03559

ď

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3;5-trifluorophétylthio)éthyl]pipétidine-4-acétique

Acide 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,4,6trifluorophánylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-ylpropyl}-1-{2-{3,4,5-trifuorophénylitio}éthylpipéridine-4-acétique
Acide 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-ylpropyl}-1-{2-{2,3,5-trifuorophénoxy/éthylpipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-{3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{2,4,6-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

2

Acide 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy}}-1-{2-{3,4,5trifluorophénoxy}ethy]pipéridine-4-acétique

Acide.4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[2-(3,5-difhorophenylamino)ehyl]piperidino-4-acetique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{2-{2,3.5trifluorophénylamino/éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-tifbuorophéty/smino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tide 4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tide 4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tide 4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tide 4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tide 4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tide 4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tide 4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tide 4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-(3,4,5-tide 4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-(3,4,5-tide 4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-(3,4,5-tide 4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-(3,4,5-tide 4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-(3,4,5-tide 4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-(3,4,5-tide 4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-(3,4,5-tide 4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyllan-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-[3-3

20 trifluorophénylamino)éthyllpipéndine 4-acétique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)}-1-{3-(2,6-difluorophénylthio)propy]}pipéridine-4-acétique
Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)}-1-{2-(2-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

s Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2-chlorophénylthio)propyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3chlorophénylthio)éthyl]pipéridino-4-acétique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyı]-1-{3-(3-30 chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

WO 02/40474

B.

PCT/FR01/03559

Acide 44[3(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4 chlorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-{3-(4chlorophényltuio)propyl]pipécidine-4-acétique s Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthylphénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-ecétique

Acide 4-[3(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthylphénylthio)ethyl]pipéridine-4-acétique
Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

2

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yt)propyt]-1-{2-(4-méthytphénylthio)éthyl]pipéridino-4-acétique

trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine 4-acétique

2

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[2-(3trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridino-4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[3-(325 Acide 44(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(4trifluorométhylphérylttio)éthylpipéridine-4-acétique

triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-scétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2-méthoxyphénylthio)éthy]]pipéridine-4-acétique

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin 4-y1)propyl}-1-{2-(3méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4{3-(3-chlow-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(4-

méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

methoxyphenylthio)propyl]piperidine-4-acetique 2

Acide 4-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{cyclopentyhnethyl]pipéridine-4

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopentyl)éthyl]pipétidine-4

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4 12

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(cyclopentylthio)propyl]pipéridine-4-acétique 8

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(cyclobexylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(thien-2-yl)butyl]pipéridine-4 25

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-2-

yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)propyl]pipéridine-4

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3-yl)butyl]pip&idine-4-

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thisn-3-yl)thioéthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(1,3-thizzol-2-

yl)butyl]pipéridine 4-acétique 9 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(1,3-thiazol-2-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)propyl]pipéridine **Hacétique**

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(pyridin-2-yl)butyl]pipéridine-4-acétique 15

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]:1-[3-(pyridin-2-

yl)thiopropyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)propyl]pipéridine 4-acétique 20

Acidė -4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(pyridin-3-yl)buy/Ipipéridine 4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique 25

Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin 4-yl)propyl]piperidine

Acide 44[34[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y])propyl]-1-[4-(pyridin-4-yl)butyl]pipéridine

4-acétique 30

PCT/FR01/03559

68

Acide -4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl]-1-(3-(pyridin-4y/)thiopropyl]pipéridino-4-acétique Acide -4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl}-1-{3-(pyrazin-2-yl)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyrazin-2-yl)butyl]pipéridine 4-acétique

Acida -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin -2-

10 yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

5 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3-4-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[343-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine4-acétique Acide 4-{3-{3-{chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-{3-{2-4-6-trifluoro-phényl)-prop-3-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-triftuoro-phényl)-prop-2ynyl]pipetidine-4-acetique

25 Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(4-chloro-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridino-4-acétique

Acide 4-(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyi]-1-[3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéndine-4-acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

06

Acide 4-{3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-chloro-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-æctique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(4-chloro-2-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-acétique

S Acide 4-[3(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4{3-(3,5-bis-trifluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,5-bis-trifluorométhylphényl-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(thien-2-yl)-prop-2-

ynyllpipéridine-4-acétique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(thien-3-yl)-prop-2-yny]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(1,3-chiezol-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridino-4-acétique 15 Acide 44[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiszol-4-yl)-prop-2-ynyl)pipéridine 4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiszol-5-yl)-prop-2ynyl]pipéridino-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2-

ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2yny]pipéridino-4-acétique 25 Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-i-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4ncétique

Acide 4-[3-(3- méthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(phényl)propyl] pipéridin-4soctique Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl]
30 pipétidin-4-acétique

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenylamino)ethyl]pipéridin-4- acétique Acide -4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

Acide 4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5difluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-acetique

Acide -4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide -4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique (cyclopentylthio)éthyl]pipéridin.4- acétique

10

Acide 4-{3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique Acide -4-[3-(3-methyl-6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioethyl]piperidin-12

Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop 2-ynyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-

ynyl]pipéridin-4- acétique 2

Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]piperidin-4-

Acide -4-[3-(3-fluoro -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-

Acide 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique 25

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5diffuorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique 8

WO 02/40474

PCT/PR01/03559

Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-{3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-

trifluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-acetique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5rifluorophénylthio)éthyl]pipéridin 4- acétique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique ន

Acide 4{343-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4- scétique

Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4- acétique 15

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-acétique

20

Acide 4-[3-(3-diméthylamino -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5pipéridin-4- acétique

Acide -4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-acétique

Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4- acétique difluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4- acétique 25

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-acetique Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique 8

PCT/FR01/03559

6

Acide 4-{3-(3- dimethylamino-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5rifluorophénylthio}ethyl]pipéndin 4- acétique

Acide 44/3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-i-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipétidin-4-acétique s Acide 44[3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioethyl]piperidin-4-actique Acide 44[3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thier-2Acide 4-{13-(3-4;3-4:1fluoro-Améthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{13-(2,3,5-trifluoro-phényl-prop-2-ynyl]pipéridin-4-scétique

yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique

10 phényl)-prop-2-ynyl|pipéridin 4- acétique Acide 4-[3-(3- dinéthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl|pipéridin 4- acétique

Acide 4-{3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-scétique 15 Acide 4-[3-(3- hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéndin-4 acétique

Acide -4 [3-(3- hydroxymethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(2,3,5rifluorophényl)propyl] pipéridin-4 acétique

Acide -4-[3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difhoromhenylamino)ethyllainetridin-4-acetinue

20 difluorophénylamino)éthyl]pipéridin4- acétique Acide 4-(3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-

trifluorophenylamino)ethyljpipéridin-4-acétique
Acide -4(3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-difluorophénoxy)ethyl]pipéridin-4-acétique

25 Acide 4-{3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifhorophénoxy)éthyl]pipéridin-4 æcétique Acide 44(3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophenylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-30 (cyclopentylthio)ethyl]pipéridin-4 exetique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

96

Acide 4-{3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl}-1-{2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-{3-{3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{2-{thien-2y)thioethyl]piperidin-4 soctique

Acide 44(3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-{13-(11-13-(thien-2-yl)-prop-2-ynylpiperidin-4-yl)propyl}-1-{13-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]piperidin-4-seétique

Acide 44(3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-

10 (cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-{3-(3- fhwrométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1 -{3-(phényl)propyl] pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4 acétique

15 Acide 4-(3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl)pipéridin-4 acétique

Acide 4-{3-{3-fluorométhyl-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-{2-{2,3,5trifluorophétylamino)éthyl]pipéridin-4 soétique

Acide 4-{3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-

o difluorophénoxy)éthyl]pipéridin 4- acétique

Acide 4-[3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-trifluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-acetique

Acide 4-[34]3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4 æétique

 Acide 4-{3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-{3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-2yl)thioethyl]piperidin-4 acetique

Acide 4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-

30 yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique

PCT/FR01/03559

.

Acide 4-{3-{3-{1 fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{2,3,5-trifluoro-phényl}prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

Acide -4[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-acétique

5 Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4 acétique Acide 44(3-(3- aminométhyl -6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-(3-(phényl)propyl] pipéridin 4- acétique

Acide 4-[3-(3- aminomethyl 6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-triflworophényl)propyl] pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5diftuorophenylamino)ethyl]piperidin-4-acetique Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-

influorophénylamino/ethyllpipéridin-4-acétique
15 Acide 4{34(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yllpropy)

Acide 4-(3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophetnoxy)ethyl]piperidin-4 acetique

Acide 4-{3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{2,3.5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide -4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-20 trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide -4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique
Acide 4-{3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-y])propyl]-1-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique

25 Acide 4-{3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{thien-2-yl)thioethyl]piperidin-4-actique

Acide -4-[3-(3- aminomethyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipétidin-4-acétique

Acide 4-{3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(thicn-2-yl)-prop-2-

30. ynyl]pipéridin-4-acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

96

Acide 44[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin 4- acétique Acide 4-{3-(3- morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin-4-æétique

Acide 44(3-(3)-morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(13-(2,3,5-tifluorophényl)propyl] pipéridin-4-acétique

Acide 4-{3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4 exétique Acide -4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique

2

Acide 4-{3-{3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{2-{3.5difluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-acetique Acide -4-{3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4 acétique

15 Acide 4-{3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5riflaomachandhio/khallaid-fila-4-actions

triftworophétaylthio}éthyi]pipéridin 4. acétique Acide 44[3-{3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-y])propyl]-1-{2-

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin 4- acétique

Acide -4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-

yt)thioéthyl]pipéridin-4- acétique

2

Acide 4-{3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(thien-2yl)thioéthyl]pipétidin-4-acétique Acide 4-{3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-triffuorophényl)-prop-2-ynyl]pipéndin-4-acétique 25 Acide 4-(3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pripéridin-4-soétique

Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6

trifluorophenylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4{3-(3- methyl-6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1 {2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophenylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-acetique Acide 4-[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique 2

Acide 44[34(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1 {34(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 44(34(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-inifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique . 5

Acide 44[34(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl]

Acide 4-{3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-

pipéridine 4-acétique

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

Acide -4-{3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophényithio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-acetique Acide -4[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique 52

Acide 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

WO 02/40474

PCT/PR01/03559

Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-ph&xyl)-prop-2. ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4 acétique Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 44[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-triffuoro phenyl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine 4 acétique Acide -4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-[3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-{3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 44[34(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[24(2,4,6-Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipétidine-4-acétique trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-[3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

2

Acide -4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

Acide 44[34(3- fluoromethyl-6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{34(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique 13

Acide 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-Acide 4-[3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

20

Acide 4-[3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique . 25

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl) prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

100

Acide 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4{3.(3. aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6trifluorophényl)propyl) pipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(3- aminométhy)-6-méthoxyquinolin-4-y)propy)}-1-[3-(3,4,5trifluorophenyl)propyl] pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

ខ្ព

Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-acetique

Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophenoxy)ethy]]piperidine-4-acetique Acide -4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

Acide -4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-ph&nyl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4[3(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

25 Acide 4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-3

rifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-[3-(3- morpholinomethyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 44[34(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}1.[24(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-Acide -4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3,4,5-trifluoro phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

. 임

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl pipéridine

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4 phénylbutyl]pipéridine-4-acétique 15

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-(phényl)propyl] pipéridine 4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

Acide 4-13-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3fluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

fluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique

20

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4fluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(4fluorophényl)butyl] pipéridine-4-acétique. Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chlow-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3difluorophényl)propyl} pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3difluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique ខ្ល

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,6difluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[4-(2,6difluorophényl)propyl]pipéndine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5difluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

. 21

trifluorophenyl)propyl)piperidine-4-acetique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique 12

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-

fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique 20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{2-(2,3difluorophénythio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3difluorophenylthio)propyl]piperidine-4-acetique 25

Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl-1-[24(2,6difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y])propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

2.

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-acetique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique . 15

Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique ຊ

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2difluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

chlorophenylthio)ethyl]piperidine-4-acetique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique 52

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3chlorophénylthio)propyl]pipéridine 4-acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(4chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(2méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3-

méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique 2

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3methylphenylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(4méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4 méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyt}-1-{2-(2trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(2-· triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine 4-acétique

20

Acide 44(34(R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[24(3trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridino-4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(4trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique 52

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propy]]-1-[2-(2-

méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

ရု .

PCT/FR01/03559

105

Acide 4-{3-(R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-{3-{2-méthoxyphérylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4{3-(R,S}-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-methoxyphenylthio)ethyl]pipéridino-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4-méthoxyphényllhio)éthy]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-méthoxyphénylhio)propyl]pipéndine 4-acétique

20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopentylméthyl]pipéridine-4-acétique Acide -443-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{2-(cyclopentyl)ethyl]piperidine-4-acetique 15 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopeniylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(cyclopentylthio)propyl]pipéridine-4-acétique
Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique
Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2-

:> Actor -- 13-(4.5)-nymaxy-3-13-cmono-o-menoxyqumoun---ynpropyyl-1-14-(uncayl)buyl]pipéridine-4-actique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{3-(thien-2-y)thiopropyl]pipéndine-4-acétique

Acide 4-{3-{R_S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-methoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{3-{thien-3-30 y)propyl}pipéridine-4-ecétique

WO 02/40474

PCT/PR01/03559

106

Acide 443-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[4-(thien-3-y)butyl]pipéridinc-4-acétique

Acide 4{3-(R,S}-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-[1-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44(3/R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(thien-3-yl)thiopropyl]pipéridine-4-exétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propy1}-1-{3-(1,3-thiazo)-2y1)propy1]pipéridine 4-acétique

2

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-thiazol-2yl)buyl]pipéndine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-y1)thioéthy1]pipéridine-4-acétique

Acide 4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(pyridin-2-yl)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl)butyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-2-

Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(pyridin-20 yl)thiopropyl]pipétidine-4-acétique

Acide 4-{3-(R.S.)-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-3-yl)propyl]piperidine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(pyridin-3-yl)buy]pipéridine-4-acétique

2s Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-3-yl)trioéthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-{3-(pyridin-3-y1)thiopropyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-4-yl)propyl]pipéridine 4-acétique

_

PCT/FR01/03559

Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4yl)butyl]pipéridine-4-æcétique

Acide 4{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(pyrazin-2yl)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4{3-(R.S.)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyrazin-2-

yl)butyl]pipéridine-4-acétique

ņ

Acide 44[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin -2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 44[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)thiopropyl]piperidine-4-acétique

15 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-i-[3-(4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propylj-1-[3-(3,4-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéndine-4-æcétique

Acide 44[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluoro-20 phányl)-prop-2-ynyl]pipcridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-tiluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridins-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-tifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridins-4-acétique
Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-

trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-

fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
Acide -4-{3-{R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{3-chloro-4-

30 fluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

108

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-chloro-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[3-{R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-ylpropyl]-1-{3-{4-chloro-2-fluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
Acide -4{3-{R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-ylpropyl]-1-{3-{1-2-horo-4-ph

méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-bis-

10 trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 443-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thlen-3-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

15 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1,3-thiazol-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-æétique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1 -{3-(1,3-thizzol-4-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{3-(1,3-thiazo)-5-

yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolm-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-ecétique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)ethyl)priperidine-4-acetique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

30 (phényl)propyl] pipéridin-4-acétique

PCT/FR01/03559

109

Acide 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4 acétique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éhyl]pipéridin-4- acétique Acide -4{3-{R,S}-hydroxy-3-{3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{2,5trifluorophénylamino)ethyl]pipéridin-4- acétique Acide -4{3-{R,S}-hydroxy-3-{3- methyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{3,5difluorophénoxy)ethyl]pipéridin-4- acétique Acidė 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-[2-(2,3,5-tilluorophénoxy)éhyl]pipéridin-4 scétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl pipéridin-4-acétique

2

Acide 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2- (cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique

15 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-2-yl)thiochylipperidin-4-acétique

Acide 4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-4-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 44[3-(R.S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-20 trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéndin-4- acétique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2-yl)-prop2-ynyl]pipéridin-4 scétique

Acide -4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclohexyl)dthyl]pipetridin-4-acetique 25 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4 acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y)|propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéndin-4-scétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl[pipÆridine-4-æétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

110

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{3,5-difluorophénoxy)èthy]pipéridin-4-ecétique

5 Acide 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-{3-fluon-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4 acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipétidin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-flworo-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

· (cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{2-(pyridin-2ylytioéthy]]pipéridin 4-æétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-tifluoro-phényl)-prop-2-ynyl)pipéridin-4-ecétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(thien-2-y1)prop-2-yny]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

20 (cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- dimethylamino -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3- (phényl)propyl] pipéridin -4 acétique

Acide 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3- diracthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4 sociique

Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)èthyl]pipéridin-4-æcétique

Acide 44[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-directhylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2.3,5-nrifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-acétique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-· (thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique

2

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-acétique 15

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-acétique 2

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4{34(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthy)-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophenylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4- acétique

difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

112

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-

(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique 2

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4- acétique Acide 44[3-(R,S)+tydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin 4- acétique 12

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenylamino)ethyl]piperidin-4- acetique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhy)-6-méthoxyquinolin 4-yl)propy)]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique 52

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(pyridin-2-yl)thiothyl]piptridin-4- actique

PCT/FR01/03559

Acide 4{34(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin -4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide -4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin-4- acétique . 9

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5uistuorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique

Acide 44[3-(R,S)-bydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique 13

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophtnoxy)thyl]piptridin-4-actique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy 3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-y)thioéthyl]pipéridin-4-acétique 25

Acide 44[34(R,S)-hydroxy-343- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[24(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin 4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin-4- acétique

Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique

ខ្ព

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthy]]pipéridin 4- acétique 15

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique

2

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-

rifluorophényl)propyl)pipéridine-4-acétique

PCT/PR01/03559

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

ខ្ព

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y]ppropyl}-1-[3-(2,4,6-

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2,4,6-

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 44[34(R,S)-hydroxy-343- fluoro-6-méthoxyquinolin4-yl)propyl]-1-[242,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquunolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5historo-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

2

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-acetique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique 2

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique 25

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-triffuorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

9

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-

(3,4,5-trifluorophenoxy)ethyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényf)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique 13

Acide -4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique Acide -4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-acetique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 44[34(R,S)-hydroxy-343-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{24,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique 22

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-30 trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rrifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-acetique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[3-(3,4,5rrifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6hifluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-

trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique ១

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique 15

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique 52

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique

130

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6-trifluorophénylthio)ethyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-{3-{R,S}-hydroxy-3-{3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2 {3,4,5-trifl.worphénylthio}éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(R,S}-hydroxy-3-{3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-triftworophérylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-acétique

2

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-æétique Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phdryl)-prop-2-ynyl]piperidine-4-acetique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 443-(R.S. fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-heptyl piperidino-4

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-

20 phénylbutyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R.S.)-filuoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-{4-(2fluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique 25 Acide 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-

fluorophény))propy)] pipéridino-4-acétique

Acide 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

incorphenyl)propyl] prpendine-4-acctique
Acide -4-{3-{R.S}-fluoro-3-{3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{4-

fluorophényl)butyl] pipéridine-4-acétique

ဓ္က

PCT/FR01/03559

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

120

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y/)propy]}-1-{3-{2,2difluorophény]propy]} pipéridine-4-exétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yt)propyl}-1-{4-(2,3-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-æcétique

Acide 4-[3-(R.S.)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique

Acide 4{3-(R.S.): fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{4-(2,6-difluorophfnyl)propyl] pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3,5-

10 difluorophény()propy() pipéridiné-4-acétique

Acide 4 (3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propy1}-1-{3-(2,3,5trifluorophény1propy1] pipéridine-4-acétique Acide 4{3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

15 Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-æcétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-phénythio propyl]pipéridin-4-ecétique

Acide, 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{3-(2-

20 fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-(3-(3-fluorophénylthio)propyl]pipéndine 4-acétique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(4-fluoroph±y)lhio)éthyl]pipétidine-4-ecétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(4-fluorophfnylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44(3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{2,3-difluorophdryllhio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3-

difluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

PCT/FR01/03559

121

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-{2-(2,6difluorophénylthio)ethyl]pipéridine-4-æcétique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,3,5trifluorophénylthio}éthyl]pipéndine 4-exétique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-tifluorophenylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4 acétique
Acide -4 (3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

10 difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)ethyl]piperidine-4-acétique Acide 44/3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophdroxy)ethyl]pipdridino-4-avétique 15 Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-tifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-acétique

Acide 44(3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéndino-4-æétique

20

trifluorophénylamino)éthyl'pipéridine-4-acétique
Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl'pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridino-4-acétique

2s Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophénylthio)propyl]pipéndine-4-acétique

Acide 44(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chlorophénylthio)éthyl]pipéndine-4-acétique

Acide 4(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-30 chlorophénylthio)propyl]pipéndine-4-acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

122

Acide 4-{3-(R,S}-fluoro-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3-chlorophénylthio}éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(Rs.S)-fluoro-3-(3-cthoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-cthorophenylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-chlorophénylthio)éthy]pipéridine-4-acétique

Acide 4(3-(R,S)-fluono-3-(3-chlono-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-æckique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2-methyl)pipéridine-4-acétique

10 méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthaxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-

méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique
Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

15 Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-méthylphénylthio)propyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluono-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{2-{4méthylphénylthio}éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-(3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(4-méthylphénylthio)propyl]pipéndine-4-acétique

8

Acidę 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2-tinorométhylphénylthio}éthyl]pipéndine-4-acétique

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyt]-1-[3-(2-

triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique
Acide 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

25

Acide -4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-tifluométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-

trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

ဓ

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-(3méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine 4-acétique 2 Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyqumolin-4-y1)propy1]-1-[2-(4méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[cyclopentylméthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-2

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique (cyclohexyl)&thyl]pip&ridine-4-acetique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopentylthio)propyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]pipéridine-4-acétique 23

Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioethyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2yl)buryl]pipéridine-4-acétique

8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

124

Acide -4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propy]}-1-{3-(thien-2yl)thiopropyl]piperidine-4-acetique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-3yl)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3-/I)buty1]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-/l)thioéthyl]pipéridine 4-acétique Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(thier-3-

yl)thioéthyl]pipéridine 4-acétique 2

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4[3(R,S)-fluoro-3(3-chloro-6-methoxyquinolin4-yl)propyl]-1-[4(1,3-thizzol-2yl)butyl]pipéridine-4-acétique 15

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-2yl)propyl]pipéridine-4-acétique 2

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propy)}-1-{4-(pyridin-2yl)butyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propy1}-1-{3-(pyridin-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3yl)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[4-(pyridin-3yl)butyl]pipéridine-4-acétique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique

PCT/FR01/03559

125

acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(وyridin-3yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4{3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-4yl)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4yl)butyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4yl)thioéthyl]pipéridine 4-acétique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)pnopy]]-1-[3-(pyridin-4 yl)thiopropyl]piperidine-4-acétique 2

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(pyrazin-2yl)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2yl)butyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin -2yl)thioéthyl]pipéridine 4-acétique

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[34R,S)-fluoro-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[344-fluoro

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(3,4-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique . 52

Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-14[34(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

126

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(4-chloro-3fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(3-chloro-4 fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2-chloro-4fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide -4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-{3-(4-chloro-2-

fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique 2

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-fluoro-4méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,5-bistrifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique 15

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-(1,3-thiazol-2yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique 20

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(1,3-thiazol-4yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(1,3-thiazol-5yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)-

prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

PCT/FR01/03559

127

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin 4- acétique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenylamino)ethyl]piperidin-4- acetique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4- acétique 2

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin 4 acétique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophenoxy)ethyl]piperidin-4- acetique

Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique 12

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique 20

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-i1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]pipéridin-4- acétique

Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-fluoro -6-méthoxyquinolin.4-y)propy1]-1-[34(phény))propy1] pipéridin-4 acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5

trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4- acétique

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

10 . .: trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin 4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide -4-(3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,3,5-trifluoro-

phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-

prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique 20

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5influorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

rifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique

PCT/FR01/03559

129

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-acetique

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien

2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique ₽. Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-acétique 15

Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-hydroxymethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(phényl)propyl] pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique 20

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophenylamino)ethyllpiperidin-4- acetique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique 3

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro -3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique

20

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoromethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4- acétique Acide 4-{3-(R.S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthy]]pipéridin-4- acétique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,3,5-

trifluorophenylamino)ethyl]piperidin-4- acetique 2

Acide -4(3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 44[3-(R,S)-filuoro-3-(3-filuoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin 4- acétique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-8

yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3- aminométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique

٩.

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4- acétique

difluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4- acétique

Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-acetique 13

Acide 44[34(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-acetique Acide -4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique 2

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propiyl]-1-[3-(thien-2-

yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin 4 acétique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique

Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4- acétique 10

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridin 4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholimomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique 20 Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-y))propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique 52

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique 30

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-12-(2,4,6trifluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-acetique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophenylamino)ethy]]piperidine-4-acetique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-fluono-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridino-4-acétique 15

Acide 44[3-(R,S). fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1.4[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl}pipétidine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-

trifluorophenyl)propyl] pipéridine-4-acétique 20

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-acetique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique 23

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-acetique trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

3

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y]propyy]-1-{2-(3,4,5trifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-acetique Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6rifluorophényl)propyl) pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-acétique 2

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4+[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique 20 Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6tristuoro-phénys)-prop-2-ynys]pipéridine-4-acétique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2,-ynyl]pipéridine-4-acétique 25

Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridino-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-

trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-acetique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,4,6hifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique rrifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique . 9
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine-4-acetique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique 12
 - Acide 44(3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 44(34R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-
 - Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyll-1-[2-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique 20
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 44(34R,S)- fluoro-34(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[24(3,4,6trifluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-acetique trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique 52
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophenylamino)ethyl]piperidine 4-acetique
- Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6
 - trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
 - Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5rifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

2

- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophenylthio)ethyl]piperidine 4-acetique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 44[3-(R,S). fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophenylamino)ethyl]piperidine 4-acetique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rrifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6
 - trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthy]]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophenyl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-
 - (3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique

PCT/FR01/03559

137

Acide 4434(R.S): fluoro-343- morpholinométhyl-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 44(3-(R.S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-4,5-trifluorophenylthio)ethyl]pipendine-4-acetique

Acide 4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-acetique

Acide 44(3-(R,S)- fluoro-34(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipétidine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométryl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2-4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

ខ្ព

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(3.4,5-trifluorophénoxy)ethyl]pipéridino-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéxidine-4-æétique Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-(3-4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl piperidin-4-yl-methanol

4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-phénylbutyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{2-fluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-

20 . méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[4-(3-fluorophényl)propyl] pipéridin-4-ylméthanol 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-!-{3-(4-fluorophényl)propyl] pipéridin-4-ylméthanol 5 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl)butyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yf)propyf}-1-{3-(2,3-diftuorophényf)propyf} pipéridin-4-yf-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-difluorophényl)propyl] pipéridin-

30 4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

35

4-{3-{3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{2,6-difluorophenyl)propyl} piperidin-4-v-methanol

4-{3-{3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl]propyl}-1-{4-{2,6-difhuorophényl}propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 5 4-{3-(3-chiloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,5-difluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-methanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-y1-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl]

pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl]

piperidin-4-yl-méthanol

4-[3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio-propyl]pipéridin-4-yl-methanol

4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-fluorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

yl-méthanol 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{3-fluoroph*e*nylthio)propyl]pipéridin-4-

yl-méthanol

yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-43-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{2-{2,3-difluorophénylthio)éthy1]pipéridin-4-y1-méthanol

25 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3-

difluorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-difluorophénylthio)èthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

30 trifluorophenylthio)ethyl]piperidin-4-yl-methanol

PCT/FR01/03559

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6rifluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-yl-methanol

trifluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-yl-methanol ទ

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophenylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 13

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophenylamino)ethyl]piperidin-4-yl-methanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-

difluorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 2

4-(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chlorophénylthio)èthyl]pipéridin-4yl-methanol

4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chlorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-

4[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3-chlorophénylthio)propyl]pipéridin yl-méthanol

4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi}-1-{2-{4-chlorophénylthio}éthyl]pipéridin-4-

yl-méthanol . ಜ್ಞ

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

+{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{4-chlorophétylthio)propyl]pipéridin-

4-yl-methanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2-méthylphénylthio)éthyl]pipéridin-4 yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-méthylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3-méthylphénylthio)éthyl]pipéndin-4-

yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphénylthio)propyl]pipéridin-

4-yl-méthanol

2

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-méthylphénylthio)éthyl]pipéridin-4yl-méthanol

4-(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[3-(4-méthylphénylthio)propy]]pipéridin-4-yl-méthanol

trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2-

triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(24-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3trifluorométhylphénylthio)éthyljpipéridin-4-yl-méthanol

triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-

trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol +[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-

triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(4-. 25

4(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridin-

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-

méthoxyphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

PCT/FR01/03559

4-(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3-méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridin-

- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3méthoxyphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[2-(4-methoxyphenylthio)ethy]]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4
 - méthoxyphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopentylméthyl]pipéridin-4-yl
 - méthanol 2
- 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopentyl)éthyl]pipéridin-4-ylméthanol
- 4[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)ethyl]pipendin-4-ylméthanol
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopentylthio)propyl]pipéridin-4-yl méthanol
- 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]piperidin-4-ylmethanol
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2-yl)butyl]pipéridin-4-yl
 - méthanol
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-2-yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl méthanol
- 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-3-yl)propyl]pipéridin-4-yl-
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(thien-3-yl)butyl]pipéridin-4-yl-52
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-
- 30

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-yl)propyl]pipéridin-4-yl-

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-thiazol-2-yl)butyl]pipéridin-4-yl-

4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-

4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)propyl]pipéridin-4-ylyl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl)butyl]pipéridin-4-yl-

méthanol

2

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-l-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)propyl]pipéridin-4-yl-

4[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-yl)butyl]pipéridin-4-yl-2

+[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[2-(pyridin-3-yl)thioéthyl]pipéridin-4-y}-

méthanol

4{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-3-yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-

méthanol

8

4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-4-yl)propyl]pipéridin-4-ylméthanol

4[3-(3-chlore-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyridin-4-yl)butyl]piperidin-4-yl-

+{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-4-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-

H3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-

+(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyrazin-2-yl)propyl]pip&idin-4-yl-

PCT/FR01/03559

+[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(4-(pyrazin-2-yl)butyl]pipéridin-4-ylméthanol 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyrazin -2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-ylmethanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-

4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-fluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

ន

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquiriolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-

ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 15

4-[3-(3-chloin-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-fluoro-phényl)-prop-2-

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 50

4[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-(3-chlore-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[3-(3-chlore-5-fluore-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2-fluoro-phényl)-prop-2ynyllpipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

2

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-ylméthanol 4[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-ylmethanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-prop-2-

ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(1,3-thiazol-4-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

옃.

4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(1,3-thiazol-5-yl)-prop-2-

ynyl]pipéridin 4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]pip&ridin-4yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4yl-methanol 2

4-(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(pyridin-4-yl)-prop-2-yny]]pipéridin-4-

4-{3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-ylyl-méthanol

méthanol

20

+[3-(3-, methyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phenyl)propyl] pipéridin-4-ylmethanol

4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophetyl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

H[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

difluorophenylamino)ethyl]piperidin-4-yl-methanol

4-[3-(3-méthyi-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-{3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{3,5-difluorophenoxy)ethyl]piperidin-

PCT/FR01/03559

4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluoroph&noxy)&thyl]pip&ridin-4-yl-methanol

4-{3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)ethyl]piperidin-4-yl-

4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-ylmethanol

4-{3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2 (thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-

4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-y])propyl}-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-

4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-

ynyl pipéridin-4-yl-méthanol ន yl-methanol

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)èthyl]pipéridin-4-yl-

4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-13

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl]

pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylamino)éthy[]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-25

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-

ဓ္က

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-

4[3-(3-fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioethyl]piperidin-4-ylmethanol 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-

ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-ylméthanol 4[34(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclohexyl)ethyl]piperidin-4-

yl-methanol

4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-

2

yl-méthanol

4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-y]propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-dimethylamino-6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3,5-

difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 2

4-[3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

+(3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanól

4(3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

PCT/FR01/03559

147

4-(3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipcridin-4-yl-methanol

4-[3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yf-méthanol 4[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4 4-[3-(3-hydroxymethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phény))propyl] pipéridin-4 yl-méthanol

4-[3-(3-hydroxymethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5yl-méthanol

trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 2

4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophenylamino)ethyl]piperidin-4-yl-methanol 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

difluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-yl-methanol

4-[3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyqumolin-4-yl)propyl]-i 1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop 2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-

ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-

4-[3-(3-fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-ylméthanol

4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophenylamino)ethyl]piperidin-4-yl-methano

2

4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophenoxy)ethyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 20

4(3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 23

4-{3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-

4[3-(3- aminomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phenyl)propyl] piperidin-4-yl-

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

4{3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl]

4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-4-{3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3- eminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yi-méthanol

2

4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophenylthio)ethyl]piperidin-4-yl-methanol 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2yl)thioethyl]pipéridin-4-yl-méthanol 2

4[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoxo-phényl)-prop-2-

ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol . 20

4-yl-méthanol

4-[3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(3-morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin

4-[3-(3- morpholinomethyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5

difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4-{3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclopentylthio)ethyl]piperidin-4-yl-methanol

4-[3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl]

pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(3- methyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol 22

4-[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol +[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophenylamino)ethyl]piperidin-4-yl-methanol 8

PCT/FR01/03559

4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-4-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl]

ynyl]pipéridin-4-yi-méthanol

pipéridin-4-yl-méthanol Ö

4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 12

4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthariol

4-{3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-milluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophésyl)propyl] pipéridin 4-yl-méthanol

4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-diméthylænino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénylanino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-diméthylainino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénoxy)éthy]pipéridin-4-yl-méthanol

4(3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin 4-yl-méthanol 12

+[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yt-méthanol 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl]

pipéridin-4-yl-méthanol

2

+[3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol H3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6rifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 25

4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

rifluoroph&noxy)&thyl]pip&ridin-4-yl-m&thanol

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

15.3

4-[3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-yl-methanol 4-(3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquirolin 4-y))propyl]-i -(3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin 4-y1-methanol 4-(3-(3-4,5-trifluoro-phény)-prop-2-yny]pipéridin 4-y1-méthanol

pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-{3-fluorométhyl-6-méthaxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{3,4,5-trifluorophényl)propyl]

4-{3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl]

pipéridin-4-yl-méthanol . 4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

9

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-tilluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-{3- (Iworométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-

20 trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(3-f.3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-tifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-prop-2ynyl]pipetidin-4-yl-methanol 443-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-13-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipetidin-4-yl-methanol

4-{3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yt-méthanol 4-{3-{3-aminomethyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{3,4,5-trifluorophényl)propyl} pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

154

4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)pivopyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5nifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 5 4-[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-influorophetylamino)ethyl]piperidin-4-yl-methanol

4[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

10 trifluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-yl-methanol

4-{3-{3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3- antinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phétyl)-prop-2ynyl]pipétidin-4-yl-méthanol

5 4{3(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl)pipéridin-4-yl-methanol

4-[3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-

hiftuorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

20

4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-triluorophenylthio)ethyl]piperidin-4-yl-methanol

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-(3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,4,6-tillworphthylamino)ethyl]piperidin-4-yl-methanol

4-[3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

triftucrophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yh-méthanol 4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

PCT/FR01/03559

155

4-(3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3,4,5-tríluorophénoxy)éthyl]pipéndin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-4,6-trifluoro-phényl)-nethoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipétidin-4-yl-méthanol

4{3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(3,4,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipétidin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl pipéridin-4-ylméthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-

10 phénylbutyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-l/3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin 4-yl-méthanol

4-{3-(R.S.)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1 {4-(2fluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yt)propyl]-1-{4-(3-fluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-6)noranh-f-yl)propyll-1-[4-(4-6)noranh-f-yl)propyll-1-[4-6]noranh-f-yl)propyll-1-[4-6]noranh-f-yl)propyll-1-[4-6]noranh-f-yl)propyll-1-[4-6]noranh-f-yl)propyll-1-[4-6]noranh-f-yl)propyll-1-[4-6]noranh-f-yl)propyll-1-[4-6]noranh-f-yl)propyll-1-[4-6]noranh-f-yl)propyll-1-[4-6]noranh-f-yl)propyll-1-[4-6]noranh-f-yl)propyll-1-[4-6]noranh-f-yl)propyll-1-[4-6]noranh-f-yl)propyll-1-[4-6]noranh-f-yl)propyll-1-[4-6]noranh

20 fluorophényl)butyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-(2,3-difuorophday)]propy]] pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(2,3-difthorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

25 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthænol

4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-difluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R_S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim 4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)propyl] pipéridin 4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

156

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-inéthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-tifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-(1-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylthiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-fluorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{3-(3ftuorophénythio)propyl}pipéridin-4-y1-méthinol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-

fluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

2

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)]propy]}-1-{3-(4fluorophénylthio)propy]pipéridin-4-y1-méthanol 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3-difthorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-(3-(R.S.)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(2,3-difluorophénylthio)propyl]pipéridin 4-yl-méthænol

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-{2-(2,6-difluorophénylthio)éthy1]pipéridin-4-y1-méthanol

4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-

20 trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoixyquiirolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,6-trifluorophénylthio)éthylpipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{2-(3,5-diftuorophénoxy)èthy1]pipéridin-4-y1-méthanol

4{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluoroph-foxy)éthy]pipéridin 4-y1-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl]-1-[2-(2,4,6-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

PCT/FR01/03559

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6rifluorophtaylamino)ethyl]piperidin-4-yl-methanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rifluorophénylamino)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol

2

- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6difluorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2chlorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2chlorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 12
- 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3chloroph&nylthio)&thyl]pip&ridin-4-yl-methanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-.. chlorophenylthio)propyl]piperidin-4-yl-methanol 2
- 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{2-(4chlorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4chlorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2méthylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- +[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2méthylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3
 - méthylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

+[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3méthylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-tiydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(4 méthylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(4 méthylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-métharol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propy1]-1-{2-(2rifluorométhylphénylthio)éthylpipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(2
 - triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 2
- 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propy1}-1-{2-(3trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-{2-(4trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 13
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- +[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2méthoxyphénylthio)éthy[]pipéridin-4-yl-méthanol 20
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propy1]-1-{3-(2méthoxyphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[34(R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34(3méthoxyphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 52
- 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4
 - méthoxyphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol ဗ္ဗ

PCT/FR01/03559

159

+{3-{R,S}-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[cyclopentylméthy]]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol (cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(cyclopentylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]pip&ridin-4-yl-methanol 4-[3-(R,S)-hydroxy -3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioethyl]piperidin-4-yl-methanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(thien-2yl)butyl]pipéridin-4-yl-méthanol 15

4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-

yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol . 20

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{4-(thien-3yl)butyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol +[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[3-(thien-3yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol +(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(1,3-thiazol-2yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-thiazol-2yl)butyl]pipéridin-4-yl-méthánol ഉ.

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-2yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2yl)butyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propy)]-1-[3-(pyridin-2yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-

/l)propyl]pip&idin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-{4-(pyridin-3-/l)butyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-m¢thoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-3yl)thiopropyl]pip&ridin-4-yl-methanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-4 yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol +[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl}-1-[4-(pyridin-4-

yl)butyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-4 yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-4yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[3-(pyrazin-2yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(pyrazin-2yl)butyl]pipéridin 4-yl-méthanol +{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyrazin -2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(4-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4-difhuoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
 - 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluoro-phényl)prop-2-ynyllpipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol ន
- 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4{34(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(4-chloro-3-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-4-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(4-chloro-2-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- H(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4-méthylphényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- H(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-(3-(3,5-bistrifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-13-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 9

PCT/FR01/03559

WO 02/40474

162

PCT/FR01/03559

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(thien-3-y1)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1,3-thizzol-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-4-yl)prop-2-yny[]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-5-yl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2-
 - /nyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-3-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yt-méthanol
- 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]piperidin-4-yl-methanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5
 - trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol
- 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol
- +[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5
 - trifluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-yl-methanol
- +[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 8

PCT/FR01/03559

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyt]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thian-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol .01

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 13

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 20

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 25

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

+[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-

(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 9

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(2-(3,5difluorophénoxy)éthy]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 20

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

+[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 25

4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-y))propyl]-1-{3-(2,3,5

trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol ဓ္က

PCT/FR01/03559

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3- hydroxymethyl -6-methoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[3-(2,3,5-4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
 - 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5difluorophenylamino)ethyl]piperidin-4-yl-methanol rifluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol

ព្

- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,3,5-15

trifluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5vistuoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/PR01/03559

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

- 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3,5difluorophenylamino)ethyllpiperidin-4-yl-methanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5
 - difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 2
- 4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol 13
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhy)-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2
 - yl)thioéthy]]pipéridin-4-yl-méthanol 20.
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5rrifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-
 - (phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 30

PCT/FR01/03559

. 27

4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)ethyl]pipéridin-4-yl-methanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)přopyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-yl-methanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aninomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2.3.5-
 - 10 trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopenylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- amirométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- . 15 443-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]- i-[2-(thien-2-yl)thioethyl]pipétidin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- uniono-practy/ppoprz-919/jpopracum-7-y-incommo. 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-2-yl)-
 - prop-2-ynyllpipéridin-4-yl-méthanol
 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-
 - (cyclohexyl)&thyl]pip&ndin 4-yl-méthanol
- 4-{3-{R,S}-hydroxy-3-{3- morpholinomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phenyl)propyl] piperidin-4-yl-methanol
- 25 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifuorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5diftuorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-
 - 30 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

168

4-{3-(R,S)-tydroxy-3-(3- morpholimomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-difluorophénoxy)ethyl]pipéridin 4-yl-méthanol

- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)gropyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)ethyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)ethyl]pipéridin-4-yl-methanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
- (cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(pyridin-
- 2-yl)thioéthyl]pipéridin 4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-

2

yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-tifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéndin-4-yl-méthanol
- 15 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[3-(thien-2-y)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophenyl)propyl] piperidin-4-yl-methanol
- 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-20 trifluorophdxyl)propyl] pipéridin-4-yl-methanol
- trifluorophétyl)propyJ] pipétidin-4-yl-méthanol 4-{3-{R,S}-hydroxy-3-{3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyJ]-1-{2-{2,4,6-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 25 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-tifunophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6
 - 30 trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

PCT/FR01/03559

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoto-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6rifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

ន

- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-
 - 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6
 - trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yh-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-(13-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol . g

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamimo-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 2
- 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 15
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6
 - trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5
 - rifluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol

PCT/FR01/03559

171

4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-tifluoro-phényl)-prop-2-ynyl)pipéridin-4-yl-methanol

- 4-l3-(R.S)-hydroxy-3-(3- hydroxymethy1-6-méthoxyquinolin-4-y1)pnopy1]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phény1)-prop-2-yny1]pipéridin-4-y1-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-tifluorophenyl)propyl] pipécidin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipćridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-trifluorophényllthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

ន

- 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-tifluorophénylthio)ethyl]pipéridin-4-yl-methanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 5 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-tifluorophénylamino)èthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyt-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyt]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-
- trifluorophénoxy/éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-

trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-tifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4.3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,4,6-tilluorophenyl)propyl] piperidin-4-yl-methanol
- 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-tifuorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6rifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

172

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénylltio)éthyl]pipéndin-4-yl-méthanol

- 4-13-(R.S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-12-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-triftuorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-métharol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5
 - trilluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

ទ

- 4-{3-{R,S}-hydroxy-3-{3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{24,6-influon-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-tifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 15 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,4,6-tilluorophenyl)propyl] piperidin-4-yl-methanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5-tifluorophetyl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
 - 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-
 - 4-1-4-(x,5)-nyaroxy-3-(3- morpholmomenyi-0-menoxyqumoim-4-yilpropyyj-1-14-4.) 20 trifucarophényithio)éthyl]pipéndin-4-yi-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5
 - trifluorophénylthio)éthylpipéndin-4-yl-méthanol 4-13-RS-hvdmxv-3-43- mombolinométhyl-5-méthoxvaninolin-4-ylbacsayll-1-42-4-6-
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 25 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-mopholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{2,4,6-trifluorophénoxy)-ethyl]pipéridin-4-yl-methanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-30 trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-methanol

PCT/FR01/03559

173

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthanolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5trifluoro-phétyl)-prop-2-ynyl]pipétidin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R.S.)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-ftvoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-phénylbuty]]pipéridin-4yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl]
 - pipéridin-4-yl-méthanol

ន

- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(2-fluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R.S)-fiuoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-fluorophényl)propyl] pipénidin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4(3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[4-(4-fluorophény))buryl]
 - pipéridin-4-yI-méthanol 4-{3-(R,S)-fluoro-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yI)propyl]-1-{3-(2,3-
 - 20 diffuorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-(3-(R.S.)-fitoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[4-(2,3-difluorophényl)propyl] pipéndin-4-yl-méthanol
- 4(3-(R,S)-fluotro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,6-difluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 25 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(2,6-diftuorophényl)propy]] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5
 - difluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-
 - 30 trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

174

4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6irifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 5 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio-propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-fluorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3
 - fluorophenylthio)propy]]piperidin-4-yl-methanol

ន

- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yt)propyl]-1-[2-(4fluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yt-méthanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényltio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 15 4(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3-difluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophénylhio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,6-20 difluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,3,5-trifluorophénylthio}éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-tifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 25 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tifluorophényltio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3,5-difluorophénoxy)étyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5
 - trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 2
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-(3,4,S trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6difluorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2chlorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthioxyquinolin-4-y)propyl}-1-{3-(2-
- chlorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3chlorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 20
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4chlorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol chloroph&nytthio)&thyl]pip&ridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4chlorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2méthylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
 - 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2
 - méthylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

PCT/FR01/03559

176

+[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-(3méthylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3méthylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4méthylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4
 - méthylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 2
- +[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3rifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 12
- +[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(4triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- H3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-(2méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2méthoxyphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3méthoxyphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[2-(4
 - méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

PCT/FR01/03559

7.7

4-[3-(R.S.)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxyphénylthio)propyl]pipéndin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[cyclopenylméthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 5 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclopentyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

10 (cyclopentylthio)éthyl]pipéridir 4-yl-méthanol

443-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(cyclopentylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[3-(cyclohexylthio)propy]]pipéridin-4-yl-méthanol 15 443-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yt)propyt]-1-(2-(pyridin-2-yt)thioéthyl]pipéridin-4-yt-méthanol

4{3-{R.S}-fluoro-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(thien-2-yl)buyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-

20 yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propy]]-1-[3-(thien-3-y)propy]]pipéridin-4-y1-méthanol

4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-[4-(thien-3-y)buy/Ipipéridin-4-y-méthanol

25 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R.S.)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-

yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

178

4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(1,3-thiazol-2yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-thiazol-2-yl)butyl]pipéridin-4-y4-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R.S): fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propy]}-1-[3-(pyridin-2y)propy]]pipéridin-4-y1-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-

10 yl)butyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R.S.)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquin;olin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-2-

yl)tiiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-filocro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-3-

yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

15 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(pyridin-3-yl)butyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[2-(pyridin-3-

yl)thioethyl]piperidin-4-yl-methanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-

20 yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquirolin 4-y1)propy]]-1-[4-(pyridin 4-y1)buty]]pipéridin 4-y1-méthanol

25 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)trioethyl]pipéridin-4-yl-methanol

4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propy]}-1-{3-(pyridin-4yl)thiopropy]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-

30 yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

PCT/FR01/03559

1

4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl}-1-[4-(pyrazin-2yl)butyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin -2-yl)thioéthy]pipéridin-4-yl-méthanol
- 5 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propy)]-1-[3-(pyrazin-2-yl)tiopropy)]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{13-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{1-(4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4-difluoro-phényl)-10 prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phétyl)-prop-2-ynyl]pipétidin-4-y1-néthanol
- 15 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(3,4,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéndin-4-yl-méthanol
- 4-(3-(R,S)-fluore-3-(3-chlore-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlore-3-fluore-
 - 20 phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{3-(3-chloro-4-fluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 25 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-chloro-2-fluoro-phétyl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-fluoro-4-méthyl
 - phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

<u>۾</u>

WO 02/40474

180

4-{3-(R.S)-fivoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,5-bis-trifluorométhylphényl}-prop-2-ynyl]pipéndin-4-yl-méthanol

- 4-{3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-yr]pipéridin-4-yl-méthanol
- 5 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl)pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-prop-2-yny]]pipéndin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-4-yl)-prop-10 2-ynyl]piperidin-4-yl-methanol
 - 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thizzol-5-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R.S.)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl)ipéridin-4-yl-méthanol
- 4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-ynylpipéridin-4-yl-méthænol
 - 4-(3-(R.S)-filuoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(pyridin-4-yl)-prop-2-ynyl]piperidin-4-yl-methanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-
 - 20 (cyclohexyl)&thyl]pip&ridin-4-yl-m&thanol
- 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1 -{3-(phényl)propyl] pipétidin-4-yl-méthanol
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 25 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl)pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R.S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-trifluorophénylamino)ethyl]pipénidin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-
 - 30 difluorophenoxy)ethyl]pipéridin-4-yl-méthanol

PCT/FR01/03559

101

4-(3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R.S)- fluoro-3-(3- metho/sequinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-tifluorophenylthio)ethyl]pipetidin-4-yl-methanol

4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopenylthio)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R.S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipétidin-4-yl-méthanol

9

4-[3-(R.S)- fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-uifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R.S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

 4{3-(R,S)- fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)dthyl]piperidin-4-yl-méthanol 4-{3-(R.S). fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yflpropyl]-1-[3-(2,3,5-

20 trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-(13-(R.S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R.S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,3,5-trifuorophénylemino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

is ... 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y/)propy]-1-{2-{2,3,5-trifluorophénoxy)éthy[]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R.S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-30 mifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4-[3-(R.S.)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipétidin-4-yl-méthanol

5 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)- flworo-3-(3- flworo-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]-1-[3-(2,3,5-triflworo-phéty1)-prop-2-yny1]pipétridin-4-y1-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-

ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

2

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-

(phényl)propyl] pipéridin 4-yl-méthanol

5 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-ref).complexyllaminolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-ref).complexyllaminolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-ref).complexyllaminolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-ref).complexyllaminolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-ref).complexyllaminolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-ref).complexyllaminolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-ref).complexyllaminolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-ref).complexyllaminolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-ref).complexyllaminolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-ref).complexyllaminolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-ref).complexyllaminolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-ref).complexyllaminolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-ref).complexyllaminolin-4-yl)propyllaminolin-4-yl)pro

trifluorophenyl)propyl] piperidir 4-yl-methanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-dimethylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)ethyl]pipéndin-4-yl-méthanol

4-(3-(R.S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(2-(2,3,5trifluorophétylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

difluorophénoxy/ethyl]pipéndin-4-y-méthanol

4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(2-(2,3,5-tifluorophénoxy)éthyl]pipétidin-4-yl-méthanol

25 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- dimétrylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-tifuorophénylthio)éthylpipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R.S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yl)piropyl]-1-[2-(pyridin-2-

30 yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

PCT/FR01/03559

183

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4{34(R,S)-fluoro-34(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
 - 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthánol
- 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 2
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophenylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 2
- 4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol 2
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymtethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluoroph&nylthio)&thyl]pip&ridin-4-yl-m&thanol
- 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
 - (cyclopentylthio)ethyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 25
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
 - 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-
- trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 3

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4-[3-(R,S)-fluoro -3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
 - (cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4(3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyi-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(phényl)propyl) pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5
 - trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

- difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol ္က
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5hifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthy[]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 15
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-
 - 4434(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- (cyclopentylthio)ethyl]piperidin-4-yl-methanol
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioethyl]piperidin-4-yl-methanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-nifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 52
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridin 4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
- (cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 30

PCT/FR01/03559

185

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5
 - difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 9
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophémoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-eminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-15.
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-2
 - yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 2
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol . 52
- 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-
- (phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl -6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl}pipéridin-4-yl-méthanol . e

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

186

4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R.S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2.3,5irifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol
- 4-(3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2
 - yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
 - 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol . 15
- 4(3(R,S)-fluoro-3(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5bifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

 - 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,Strifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S). fluoro-3-(3. methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5nifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthano
- 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6
 - rifluorophénylamino)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol

PCT/FR01/03559

187

4-[3-(R.S). fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylanino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R.S). fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquirolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)èthyl]pipéridin 4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3,4,5trifluorophénoxy)ethyl]pipéridin-4-yl-methanol 4{3-(R,S)- fiworo-3-(3: méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifiworophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-

2

4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéndin 4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-tilluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-(2-(2,4,6-trifluorophéty)thio)éthy1]pipétidin-4-y1-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi}-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénylhio)éthylpipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tifluorophétylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

443-(R.S.): fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

23 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophétoxy)èthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

. 4-{3-(R.S.)- thuoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-triffuoro-pháryl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

443-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-30 phényl)-prop-2-ynyl]pipéndin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/PR01/03559

901

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-tifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyr]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-dimétrylamino-6-métroxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-trifluorophétrylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

ដ

4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophétylamino)éthyl]pipétidin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophéroxy)éthyl]pipétidin-4-yl-méthanol

15 4-{3-(R.S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthylpipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(R.S.): fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-tifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidin-4-yl-méthanol

20

4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-

trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 25 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-filuoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-{3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]piperidin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

PCT/FR01/03559

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,Strifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5-4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6 trifluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-yl-methanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-

trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 2
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6hiftuorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 12
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 8.
- 4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6-trifluorotrifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 25

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5

4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

+[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-(3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6
 - trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3,4,5rifluorophénoxy)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
 - 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,4,6trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4(3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- H3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6
 - trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl}-1-{3-(2,4,6trifluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-yl-methanol
 - trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl pipéridine-4-hydroxamique 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylburyl]pipéridino-4 trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

9

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-fluorophényl)propyl]

hydroxamique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-fluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique pipéridine-4-hydroxamique

13

- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluoroph&ryl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl)butyl] pipéridine-4-hydroxamique 2
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44[34(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4+(2,3-difluorophenyl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 25
- Acido 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,6-difluoroph&nyl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique.
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 2

PCT/PR01/03559 WO 02/40474

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio-propyl]pipéndine-4hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-

fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamiqu

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3fluoroph&nylthio)propy]]pip&ridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(4fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3difluorophenylthio)propyl]piperidine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6difluorophénylthio)éthyl]pipéridire-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-hydroxamique

8

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

::	
fluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique	
ide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-	
luorophénoxy)éthyllpipéridine 4-hydroxamique	

- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenylamino)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
 - Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique ន
 - Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique difluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique
 - Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-Acide 4-[3-(3-chlow-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
 - Acide 4-[3-(3-chlow-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3-Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(4chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

chlorophenylthio)ethyl]piperidine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2méthylphénylthio)propyl]pipéridine 4-hydroxamique 9

- Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique méthylphénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4 methylphenylthio)propyl]piperidine-4-hydroxamique méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-Acide -4[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 2

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4 triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique . 15

trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

trifluoromethylphenylthio)ethyllpiperidine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2-Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4 trifluromethylphenylthio)propyllpiperidine-4-hydroxamique méthoxyphénylthio)éthy]]pipéridine-4-hydroxamique 20

méthoxyphénylthio)propyl]pipéridino 4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(3-chlore-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(4méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 52
- méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 3

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopentylméthyl]pipécidine-4hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentyl)éthyl]pipéridine-4 hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-!-[3-(cyclopentylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

9

(cyclohexylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2-yl)butyl]pipéridine-4 hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)propyl]pipéridine-4 yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique hydroxamique

Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(thien-3-yl)butyl]pipéridine-4

hydroxamique 20

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y])propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthy]]pipéridine-4-bydroxamique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-3-

yl)thiopropyl]piperidine 4-hydroxamique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)propyl]pip&idine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-thizzol-2-

yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(pyridin-2-yl)propyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl)butyl]pip&idine 4-hydroxamique

Acide -4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-2-

yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4{34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{34(pyridin-3-yl)propyl]pipéridin-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-yl)butyl]pipéridine

4-hydroxamique

2

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-

yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)propyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-i-[4-(pyridin-4-yl)butyl]pipécidine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-4

yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-chlow-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyrazin-2-yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin -2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyrazin-2-

yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique 8

PCT/FR01/03559

197

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipćridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin:4-y)propy!]-1-{3-(3,4-difluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluoro-phény)}-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2ynyllpipéridine-4-hydroxamique

ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-chloro-4-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-chloro-4-fluoro-phényl) prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5-fluoro-phényl)

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-chloro-2-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique prop-2-ynyl]pipéridino-4-hydroxamique Acida 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acido -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[3-(3,5-bis-trifluorométhy} phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thica-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-(thien-3-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

198

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1,3-thiazol-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 44[34(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-[34(1,3-thiazol-4-yl)-prop-2ynyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-5-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-

ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

2

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2-

ynyllpipéridine 4-hydroxamique

Acide 44[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]pipéridine-4

Acide -4-[3-(3- méthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4 hydroxamique

Acide -4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trif)tworphényf)propyl] pipéridine-4-hydroxamique hydroxamique

Acide 4-[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyyl-1-[2-(3,5-

difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 20

Acide 4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2, 3,5-Acide 4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2trifluorophenoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3- méthyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2-

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique 3

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop 2-ynyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 44[34(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4(3-(3-fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]piperidine-4 hydroxamique Acide -4-(3-(3-fluoro -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4hydroxamique ខ្ព Acide 44[34[3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34[2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4 hydroxamique

Acide 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl}-1-{2-(3,5difluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 2

Acide -4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(3- fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophenoxy)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25

Acide -4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-

ynyl]pip&ridine-4-hydroxamique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

difluorophérylamino)éthyllpipéridine-4-hydroxamique 9

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5-

difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2, 3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthy]]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclohexyl)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

PCT/FR01/03559

201

Acide 4-{3-{3- hydroxymethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{phényl)propyl] pipéridine 4-hydroxemique

Acide 4{3-(3-1)propyl}-1-{3-(2,3,5-1)lpropyl}

Acide -4{3-{3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{3,5-difluorophénylamino)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique
Acide -4{3-{3- hydroxymethyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{2,3,5-pilluorophénylamino}ethyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-10 difluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2.3.5-trifluorophéroxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridino-4-hydroxamique

15 Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxæmique Acide 4-{3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxæmique

Acide 4-{3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-

20 yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

 Acide 4-{3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-tifluorophényl)propyl] pipéridine-4 hydroxamique

20

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

202

Acide 44[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3- fluoromethyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridino-4-hydroxamique

5 Acide 4-[3-(3-fluorométty1-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éttyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-vifluorophénoxy)ethyl)pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-tifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

2

Acide 44(34(3- iluarometry)-0-methoxyqumolm 4-y),propyy|-1-(2-(cyclopentylthio)&hyl]pip&idine 4-hydroxamique Acide 44[34]3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[24pyridin-2-yl)thioethyl]piperidine-4-hydroxamique

15 Acide 4-(3-(3- fluoromethyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(2-(thien-2-yl)thioéthyl)pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-prop-2-ynyl]pipetidine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- fluoromethyl-&-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-

20 ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- sminométhyl -6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(phéryl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique

25 Acide 4-{3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3- aminométtyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophétylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

30 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-(cyclopentylthio) thyl]piperidine-4-hydroxamique

yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique 2 Acide -4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3.4.3.5-trifluoro-phényl)-6-méthoxyquinolin-4-yl)gropyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[34(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 15

Acide 4-[3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-

Acide -4-[3-(3-morpholinomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl]

(cyclohexyl)&thyl]pip&idine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-morpholinomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5pipéridine-4-hydroxamique.

Acide 4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25

Acide 4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5rifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 44[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[343-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-[24(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4{3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-trifluoro-

phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

9

Acide 4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophenyl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophenylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 50

Acide 4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-hydroxamique 52

Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

rifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop 2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 8

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[343-fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[34(24,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophenylthio)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(3,4,5-

Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y])propy]]-1-[2-(2,4,6trifluorophenylthio)ethyl]piperidine 4-hydroxamique 2

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[2-(3,4,5trifluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y]propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipétidine 4-hydroxamique 15

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthy]]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 20

Acide 44(3-(3-fluoiro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-(3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique 52

Acide 44[34(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[24(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxýquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophánylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthy]pipéridine 4-hydroxamique Acide -4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-míthoro-

2

Acide 44[3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-hydroxamique 2

Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyllpipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]:1-[2-(2,4,6-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 20

Acide 4-{3-{3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyqumolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluoro-

phényl)-prop.2-ynyl]pipéridine 4-hydroxamique

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6-Acide 4-{3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-Acide 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophenylamino)ethyl]piperidine 4-hydroxamique

2

Acide -4-{3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

13

Acide -4{3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-Acide 44[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-{3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-

prop-2-ynyl]pipcridine-4-hydroxamique 20

prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4[3-(3-eminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

. trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

e .

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5vifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[343-8minomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pip&ridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-

prop-2-ynyllpipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-{3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 13

Acide -4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyllpipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 20 Acide 4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-morpholinométhyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique 25

Acide 4-[3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide -4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-

phényl)-prop-2-ynyl]pipéridiné-4-hydroxamique 8

PCT/FR01/03559

509

Acide 4-{3-(R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-heptyl pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4phénylbuty]pipéridine-4-hydroxamique
- 5 Acide 44(34R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phfnyl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44(3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)]propyl]-1-[4-(2-fluorophényl)propyl] pipétidine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquirolin 4-yl)propyl}-1-{4-(3-florophdry))propyl} pipéridine-4-hydroxamique

9

- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)]propyl]-1-{3-(4-fluorophényl]propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chlore-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl)butyl] pipétidine-4-hydroxamique
- 15 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-difluorophényl)propyl] pipéridino-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R_S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-20 difluorophdayl)propyl] pipéridino-4-hydroxamique
- difluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
 Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)pnopyl}-1-{3-(3,5-difluorophényl)pnopyl] pipéridino-4-hydroxamique
- 23 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio propyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(2-30 fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

210

Acide 44(3-R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-fluorophénylthio)propyl}pipéndine 4-hydroxamique

- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{3-(4-fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique
 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{2-(2,3-k)de-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{2-(2,3-k)de-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{2-(2,3-k)de-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{2-(2,3-k)de-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{2-(2,3-k)de-4-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{2-(2,3-k)de-4-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{2-(2,3-k)de-4-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{2-(2,3-k)de-4-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{2-(2,3-k)de-4-(R,S)-hydroxyguinolin-4-y)propyll-1-{2-(2,3-k)de-4-(R,S)-hydroxyguinolin-4-y)propyll-1-{2-(2,3-k)de-4-(R,S)-hydroxyguinolin-4-y)propyll-1-{2-(2,3-k)de-4-(R,S)-k)de-4-(R,S)-hydroxyguinolin-4-y)propyll-1-{2-(2,3-k)de-4-(R,S)-k)de-4-(R,S)-k)propyll-1-{2-(2,3-k)de-4-(R,S)-k)de-4-(R,S)-k)propyll-1-{2-(R,S)-k)de-4-(R,S)-k)de-4-(R,S)-k)propyll-1-{2-(R,S)-k)de-4-(R,S)-k)de-4-(R,S)-k)propyll-1-{2-(R,S)-k)de-4-(R,S)
 - difluorophényltio/éthyllpipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3-difluorophénylthio)propyl]pipéndiné-4-hydroxamique Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,6-

2

difluorophénylthio)éthyllpipéridine 4-hydroxamique

- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-triftuorophénylthio)éthyl)pipérdine-4-bydroxamique
- 15 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-tifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthy1]pipéridine-4-hydroxemique
- Acide 443-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{2-(3,5-20 difluorophénoxy)éthyl]pipéridino-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-[2-(2,3,5-trifuorophéroxy)/ethyl]pipéridine -4-hydroxamique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophétoxy)èthyl]pipétidine-4-hydroxamique
- 25 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquirolim-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-trifuorophénoxy)èthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridino-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2,3,5-
 - 30 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

PCT/FR01/03559

211

Acide 44{3-(R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,6-difluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique
 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2-chlorophénylthio)&thyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophenylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique
Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-

9

chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
Acide -4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

15 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(4-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophénylthio)propy]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-20-méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-{3-(2méthylphénylthio)propyl[pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

25 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

methylphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

3

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

212

Acide 44(3/R,S)+hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2brilluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxæmique Acide 4{3-(R.S)-bydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44{3-(R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3-infunonnethylphenylthio)ethyl]piperidine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-trillurométhylphénylthio)propyl]pipéndine-4-hydroxamique

Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

음.

Acide -4 (3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(4triflurométhylphenylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthoxyphényllhio)èthyl]pipéridine-4-hydroxamique

13 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4 [3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propy]]-1-[2-(3-méthoxyphénylltio)éthy]]pipéndine-4-hydroxemique

Acide 4-[3-(R_sS)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-20 méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

ineutoxypitenyjutuojjitojyjipipentutie-tijatoxatiuque
Acide -4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4-

methoxyphenylhio)ethyllpiperidine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxyphénylthio)propyl]pipétidine-4-hydroxamique

25 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopentylméthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4434(R.S.hydroxy-343-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-142-(cyclopentyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

PCT/FR01/03559

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopentylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy -3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2-

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique

2

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-y)propy]]-1-[3-(thien-3yl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique 72

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-3yl)thiopropyl]piperidine-4-hydroxamique yl)thioéthyl]pipéridine 4-hydroxamique

20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-thiazol-2yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique 52

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-(pyridin-2yl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique g.

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[4-(pyridin-2yl)butyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthaxyquinolin.4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4{3-(R,S)-hydroxy-3{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{3-(pyridin-3yl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(pyridin-3yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-Acide -4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(pyridin-3yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

ន

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{3-(pyridin-4 yl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

/l)thiopropyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinòlin-4-yl)propy]]-1-[4-(pyridin-4yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique 5

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propy1]-1-{2-(pyridin-4yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-4

yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique 2 Acide 44(34(R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34(pyrazin-2 yl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique . Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[24(pyrazin -2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique 52

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(4-fluoro-

phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

<u>۾</u>

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3,4-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-métioxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluoro phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-

trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 9 Acide -4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-4fluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-[-{3-(2-chloro-4fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 15

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-(3-(3-chloro-5fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2-

fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 2

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-fluoro-4méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-bistrifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyllpipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 25

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 30

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin.4-y1)piropy1]-1-[3-(1,3-thiazol-4 yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-{3-{1,3-thiazol-5yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-4-yl)-

prop-2-ynyl]pip&idine-4-hydroxamique

2

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)&thyl]pip&ridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyyl-1-[3-

(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 15

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipétidine-4-hydroxamique 20

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthy]]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophenylthio)ethyllpiperidine 4-hydroxamique 25

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridine 4-hydroxamique

PCT/FR01/03559

Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-14[24(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 44[34(R,S)-hydroxy-343- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-14342,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroximique

ទ

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophenyl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenoxy)ethyllpiperidine 4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique trifluorophénoxy)éthy]]pipéridine-4-hydroxamique

20

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique 52

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[3-(2,3,5-30 trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(thien-2-y1)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl) pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-

difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyf]pipéridine-4-hydroxamique 15
 - Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophenylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 2
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 25
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thicn-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
 - (cyclohexyl)&thyl]pip&ridine-4-hydroxamique 8

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophenyl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5 difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

ន

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluoroph&nylthio)&thyl]pip&ridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 12

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thio¢thyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique 2 Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-flummethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl) pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5 trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5-

rifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique 15

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-

2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 2 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 25

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

ğ

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthy]]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
 - Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
 - (pyridin-2-yf)thiocthyl]piperidine-4-hydroxamique ខ្ព
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 15
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-bydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-2
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl} pipéridine-4-hydroxamique (phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-diftuorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-triffuorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 23
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthy]]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 8

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methy)-6-methoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 20
 - Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 52
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6
 - trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 30

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6trifluorophenyl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique trifluoroph&nyl)propyl] pip&ridine-4-hydroxamique
 - Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique ន
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 13
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-(3,4,5trifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-Acide 44[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 20
 - trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipétidine-4-hydroxamique 25
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- (3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique ဓ္က

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-trifluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophenoxy)ethyllpiperidine-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phtayl)-prop-2-ynyl]piptridine-4-hydroxamique ន
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 15
 - Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R_S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-
 - (3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 30

PCT/FR01/03559

225

Acide 44{3-(R,S)-hydroxy-34(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipétidine-4-hydroxamique

- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5orfluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{13-(R,S)-hydroxy-3-{3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{2,4,6-tifluorophényltùio}éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
 Acide 4-{3-{R,S}-hydroxy-3-{3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{3,4,5-tifluorophénylthio}éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44[3-(R.S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophdnylamino)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique

2

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)èthyl]pipéridino-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-trifluorophénoxy)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique
- 15 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tifluorophétoxy)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44(3-(R.S.)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-rrfluoro-phywl)-rron-2-wyllnin-feirin-4-hydroxeminne

20

- trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
 Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide -4{3-(R.S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-

52

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-

- trifluorophenylthio)éthyl]pipétidine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-
- trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-30 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

300

Acide 4-{3-(R,S}-hydroxy-3-{3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{3,4,5-billorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)-éthyl]pipéridino 4-hydroxamique
- Acide 44{3-(R,S)-hydroxy-34(3-eminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[2-(3-4,5-mifluorophénoxy)éthyl]pipétidine-4-hydroxamique
 - Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- eminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-10 trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxemique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-morpholinometry1-6-methoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(2,4,6-trifluorophény1)propy1} pipérdino-4 hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéndine-4-hydroxamique
- 5 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-rifluxrophenylthio)ethyl]piperidine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3-4,5-trifluorophétylthio)éthyl]pipétidine-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-20 (24,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44(3-(R.S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-(2- (3,4,5-trifluorophenylamino)ethyl]pipetidine-4-hydroxamique
- Acide 44[3-{R,S}-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- 25 Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-trifluorophénoxy)èthyl]pipéridin-4-hydroxamique
- Acide 44[34(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phétyl)-prop-2-ynyl]pipétidine-4-hydroxamique
- Acide -413-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-
 - 30 (3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl pipéridine-4-

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4phénylbutyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2fluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propy1]-1-[4-(3-

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(4fluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique fluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

2

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-[4-(4fluorophényl)butyl] pipéridine,4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2,3difluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{4-(2,3difluorophenyl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6difluorophenyl)propyl) pipéridine-4-hydroxamique 20

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6difluorophenyl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5difluorophényl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 25

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5trifluorophenyl)propyl]piperidine-4-hydroxamique

8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylthiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{3-(2fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl]-1-[2-(4 fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(4-

fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique 2

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-raéthoxyquinolin-4-y)propy1]-1-[2-(2,3difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3difluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 15

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

2

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

PCT/FR01/03559

220

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophérylamino/éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S}-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)progyl]-1-{2-{2,3,5trifluorophénylarnino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,4,6-tifluorophénylanino)éthyl}pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{1-(R,S)-fluoro-3-(1-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R.S.)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2.6-10 difluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluono-3-(3-chlono-6-méthoxyquinolin-4-y)propy]}-1-{2-{?2chlorophénylitnio}éthy]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-y1)propyl]-1-(3-(2-chlorophényfltio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

15 Acide 4-{3-{R,S}-fluoro-3-{3-chloro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3-chlorophénylthio}éthylpipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R.S.)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorophénylthio)propyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-{3-{R.S}-fluoro-3-{3-chloro-6-méthoxyquirollii-4-yl}propyl}-1-{2-{4-20 chlorophénylthio}éthyl]pipéridino-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[2-(2-methytphenylthio)ethyl]pipéridino-4-hydroxamique

25 Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl}-1-{3-(2-méthylphénylthio)propyl]pipéndine-4-hydroxamique

Acide 44(34(R,S)-fluoro-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{24(3-méthylphénylthio)éthyl]pipéndine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-méthylphénylthio)propyl]pipéndine-4-hydroxamique

3

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

230

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(4-methylphenylthio)ethylpiperidine-4-hydroxamique

.Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthylphétrylthio)propyl]pipétridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-triluorométhylphéxylthio)éthyl]pipéridino-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{3-(2trifluométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3-trifluorométhylphénylthio)-éthylpipéridino-4-hydroxamique

. ₽

Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{34(3-trifluométhylphénylthio)propyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 443-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4-tifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

15 Acide 4-{13-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl-1-{3-(4-trifluométhylphénylthio)propyl]pipéridino-4-hydroxamique

Acide 4{3-(R,S}-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{2méthoxyphénylthio}éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-(3-(2-méthoxyphény)thio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

20. méthoxyphénylthio)propyl]pipéndine-4-hydroxamique

. Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)piropyl}-1-{2-(3-méthoxyphétnylthio)éthyl]pipétidine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-

méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique
Acide 4{3-(R,S)-filuoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4-

25 Acide 44(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(4-méthoxyphénylthio)éthyl]pipéndine-4-hydroxamique

Acide 4-{1-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{1-(4méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-filtoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y])propyl]-1

30 [cyclopentylméthyl]pipéridine-4-hydroxamique

PCT/FR01/03559

231

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopentylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

2

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-2yl)thio¢thyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2yl)butyl]pip&ridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propy)]-1-[3-(thien-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique 13.

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3-

yl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioethyl]piperidine-4-hydroxamique yl)butyl]pipéridirie-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-3yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique 25

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{3-(1,3-thiazol-2yl)propyl]pip&idine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(1,3-thiazol-2yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique _은

WO 02/40474

PCT/PR01/03559

232

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(1,3-thiszol-2yl)thioéthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2yl)propyl]pip&idine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[4-(pyridin-2yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-3-

yl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique ដ

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyridin-3yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44(34(R,S)-fluoro-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-3yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(pyridin-3yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique 13

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-{3-(pyridin-4 yl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propy1]-1-{4-(pyridin-4

yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique 20 Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(pyridin-4 yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4{34(R,S)-fluoro-343-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{34(pyridin-4 yl)thiopropyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2yl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique 52

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2yl)butyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 44[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin -2yl)thioethyl]pipéridine-4-hydroxamique

PCT/FR01/03559

233

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyrazin-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(4-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-(3-(2,4,6-trifluoro-Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

2

Acide 44[34(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-chloro-3fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 13

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-4fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-chloro-4fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

20

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-chloro-2fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-fluoro-4méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 23

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y])propyl]-1-(3-(3,5-bistrifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

3

PCT/PR01/03559 WO 02/40474

234

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyt]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(1,3-thiazol-4yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiszol-5yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)-

prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 2

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-4-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 2

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-

trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 2 Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)grapyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthòxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-

trifluoroph£nylthio)&thyl]pip&ridine-4-hydroxamique 3

PCT/FR01/03559

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5trifluoro-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-

prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 2

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique 12

Acide 44(3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-(2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4434(R,S)- fluoro-343- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 2

Acide 4-[3-(R,S)-fluoiro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenoxy)ethyljpiperidine 4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipétidine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophenylthio)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique 23

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)ethyl]piperidine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S). fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

8

WO 02/40474

PCT/PR01/03559

236

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S). fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-

(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 2

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propys]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

ģ

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)pròpyl]-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-

trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 3

PCT/FR01/03559

237

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]piperidino-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-y/lyropyl}-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipétidino-4-hydroxamique

Acide 44(3-(R.S.)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéndine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl 6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-trifluorophétnyl)propyl] pipétidine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R.S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

ន

Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

15 Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 44[34R,S]-flucro-34(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{24(2,3,5-trifluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-hydroxamique

Acide 44(3-(R,S)-fluoro-3-(3-thythoxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

20 (cyclopentylltùo)ethyllpipéridine-4-hydroxamique Acide -4(3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yllpropyl]-1-{2-

(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-yl)tpipéridine-4-hydroxamique

25 Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- tydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-thydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro -3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-bydroxamique

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyqumolin-4-yl)propyl]-1-[2-

30 (cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

238

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophenylamino)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S}-flvoro-3-{3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,3,5trifluorophénylamino/ethyl]piperidine-4-hydroxamique

Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3,5-10 difluorophenoxy)ethyl]pipéridine-4-hydroxemique Acide 44[3-(R.S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{2-{2,3,5trifluorophénoxy)ethyl]piperidino-4 hydroxamique Acide 443-(R,S)-fluoro-343-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yllynopyl]-1-[2-42,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

15 Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxemique

Acide -4{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-(3-(thien-2-y)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

25 Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-30) tribuorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

PCT/FR01/03559

239

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)- fluore-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique . 2

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique 13

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5rifluoro-phényl)-prop-2-ynyllpipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 20

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethy! -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique

Acide -4[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl -6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 52

Acide 44(34R,S)-fluoro-34(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipétidine-4-hydroxamique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthy]]pipéridine-4-hydroxemique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[34(R,S)- fluoro-34(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique ន

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 15

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl}-1-{3-(2,4,6trifluorophenyl)propyl] piperidine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-

trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3: methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

23

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6rifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

hiftuorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

241

Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-y))propyyl]-1-[3-(2,4,6tristuoro-phénys)-prop-2-ynys]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophenyl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

2

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6ristuorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 15
- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridiné-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6-
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-hydroxamique trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 2
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-mifluoro phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 25
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5-
- trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique စ္တ .

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diracthylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phenyl)-prop-2-ynyl]piperidine 4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5
 - trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 2
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6
 - trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 8

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(R,S)-fivoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

ដ

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin:4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

12

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophenoxy)ethy!]piperidine-4-hydroxamique ۵,

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridino-4-hydroxamique

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyllpipéridine-4-hydroxamique 25

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4(3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6rifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6rifluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-

trifluorophenoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[34R,S)- fluoro-343- aminomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[343,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6-trifluoroph&nyl)propyl]pip&idine-4-hydroxamique

(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 20

Acide 44[34R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylthio)éthy]]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophenylamino)ethyllpiperidine-4-hydroxamique 52

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-

(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique ဓ္က

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

245

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2- (3,4,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-influoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipétidine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl)pipéridino-4-hydroxamique Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)-allyl]-pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)-allyl]-pipéridine-4-carboxylique

ដ

Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1 -{3-(4-fluorophényl}-allyl}pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)allyl]-pipéridine-4-carboxylique 15 Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(2,4-difluorophényl)-allyl]-pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)-allyl]-pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)-20 allyl]-pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(3,4-difluorophényl)-allyl]-pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-allyl]-pipéridine-4-carboxylique

25 Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(2,3,4-trifluorophényl)-allyl]-pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin 4-yl)-propyl]-1-[3-(2,3,6-trifluorophényl)-allyl]-pipéridine -4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-43-filuoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(13-(2,4,5-trifluorophényl)-30 allyl]-pipéridine-4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

246

Acide -4-[3-(3-f)uoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(2,4,6-trif)uorophényl)allyl]-pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(3,4,5-trifluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-allyl]-pipétidine-4-carboxylique

5 Acide -4-[3-(3-Guoro-6-méthoxy-quinolin 4-yl)-propyl]-1-[3-(3,5,6-trifluorophényl)allyl]-pipéridine-4-carboxylique

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

Exemple 1

Dichlorhydrate de l'acide-4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl|-1-[2-

10 (thien-2-yl)thioethyl]-piperidine-4-carboxylique.

Un mélange de 0,6 g de 4-[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thién-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle dans 7,72 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 6N est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 2 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélance réactionnel est concentré à sec sous arression réduite 65 kPa) à une

température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris dans 10 cm³ d'un mélange de dichlorométhane - méthanol (90/10 en volumes). Le mélange est concentré à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,58 g de dichlorhydrate de l'acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl}-1-{2-(thien-2-y)}thioéthyl}-pipéridine-4-

20 carboxylique, sous forme d'une meringue de couleur beige fondant à 130°C en se décomposant. Spectre de R.M.N. ¹H (250 MHz, (CD₂),SO d6 à une température de 373K, 6 en ppm): de 1,50 à 2,30 (mts : 8H en totalité); de 2,70 à 3,80 (mts : 10H en totalité); 3,99 (s : 3H); 7,09 (dd, J = 5 et 3,5 Hz : 1H); 7,29 (d large, J = 3,5 Hz : 1H); 7,40 (d,

25 J = 2,5 Hz: IH); 7,46 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,64 (d large, J = 5 Hz: 1H); 7,99 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,67 (s: 1H).

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl|-1-[2-(thtén-2-yl)thloéthyl|pipéridine-4-carboxylate de benzyle. Un mélange de 0,6 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-30 carboxylate de benzyle, 0,36 g de 2-(2-bromoéthylthio)thiophène et 0,22 g de carbonate de potassium dans 20 cm³ d'acétonitrile est chauffé pendant 16 heures à une

PCT/FR01/03559

247

température voisine de 80°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient un résidu que l'on purifie par chromatographie, sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 28 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (97,572,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm². Les fractions 15 à 20 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,67 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y])propyl]-1-[2-(thién-2-y])thioéthyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur orange.

Spectre infra rouge (CCL) 2955; 1727; 1622; 1503; 1229; 1117; 833 et 698 cm⁻¹.

2

de (3-(3-Chloro-6-méthoxyqulnolin 4-yl)propyl]-pipéridine 4-carboxylate de de henryle.

température voisine de 20°C, 1,27 cm³ d'acide trisluoroacétique. Au bout de 30 minutes, on ajoute à nouveau 1,27 cm³ d'acide trisluoroacétique, puis une nouvelle butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate de benzyle dans 50 cm³ de dichlorométhane, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une fois 1,27 cm3 au bout de 30 minutes supplémentaires. La réaction est complétée par une dernière addition de 1,27 cm3 d'acide trissuoroacétique. Après une heure, le voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle et d'eau distillée, puis par 20 cm³ d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 10 % organique est concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température 20 cm3 d'eau. Après addition de 5 g de carbonate de potassium et agitation pendant 5 minutes, le mélange est décanté, la phase organique séparée, lavée par 2 fois 10 cm3 (en poids). Après séchage sur sulfate de magnésium, puis filtration, la solution 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque A une solution de 2,05 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-12 20 25 3

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

2

Spectre infra rouge (KBr) 2960; 1721; 1621; 1503; 1232; 1115; 829 et 744 cm⁻¹.

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-(*tert*-butyloxycarbonyl)pipéridine-4-carboxylate de benzyle.

borabicyclo[3,3,1]nonane dans le tétrahydrofuranne. Après l'addition, la température du. mélange est ramenée à environ 20°C. La solution obtenue est agitée pendant encore 4 heures, puis l'on ajoute 40 cm² de dioxanne, 0,183 g de chlorure de à une température voisine de 60°C, le mélange réactionnel est refroidi au voisinage de température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie, sous butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate de benzyle et l'on ajoute sous agitation et palladium diphénylphosphino ferrocène, 2 g de 4-bromo-3-chloro-6-méthoxy quinoléine et 3,0 g de phosphate de potassium tribasique. Après 16 heures d'agitation d'ethyle. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 20 cm³ d'eau, puis par 40 On refroidit à une température voisine de -30°C 1,98 g de 4-allyl-1-(terr-20°C puis filtré. L'insoluble est lavé par 3 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle, puis le filtrat et les eaux de lavages sont réunis, agités avec 40 cm³ d'eau et 100 cm³ d'acétate cm3 d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 10% (en poids), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40sous atmosphère inerte 11,32 cm³ d'une solution 0,5 M 9 12

une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-20 63 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane - méthanol (98,5/1,5 en volumes), et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions 22 à 29 sont réunies puis concentrées dans les conditions cidessus. On obtient 2,09 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(terrbutyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate de benzyle, sous forme d'une huile 25 épaisse de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CCL,) 2930; 1728; 1695; 1622; 1503; 1230; 1172; 833 et 697

4-Allyl-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate de benzyle.

A une solution de 20 g d'acide 4-allyl-1-(terr-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-30 carboxylique dans 200 cm³ de diméthylformamide, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 15,4 g de carbonate de potassium, puis 10,6 cm³ de bromure de benzyle. Le mélange est agité pendant 16 heures à environ 20°C, puis filtré. L'insoluble est lavé par 2 fois 100 cm³ d'acétate

à 32 % (89/10/1 en volumes), et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions

,36 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate de

senzyle, sous forme d'un solide de couleur beige fondant à 95°C.

14 à 23 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient

PCT/FR01/03559

extraits organiques sont réunis, lavés par 2 fois 125 cm3 d'une solution aqueuse à concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une huile que l'on purifie par chromatographie, sous une pression de 100 kPa d'éthyle. Le filtrat et les eaux de lavages sont réunis, additionnés de 250 cm² d'eau, puis l'ensemble est extrait par 1 fois 500 cm³ et 1 fois 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Les 10% (en poids) de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 7 cm;

s

On obtient 25 g de 4-allyl-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate de hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 200 cm3. Les fractions 6 à 16 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. benzyle, sous forme d'un liquide de couleur jaune clair. ទ

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂): 2980; 1725; 1683; 1426; 1171; 1142; 974 et 924

Acide 4-allyl-1 (tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylique, 12

de 20°C, le mélange est agité pendant 24 heures à cette température. On ajoute 300 chlorhydrique aqueux, puis extraite par 3 fois 300 cm3 d'éther diéthylique. Les A un mélange de 48,52 g de tert-butylate de potassium dans 350 cm3 de tétrahydrofuranne, refroidi à une température voisine de 0°C, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 4,44 cm³ d'eau, puis 30,62 g de 4-allyl-1-(tertbutyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle préalablement solubilisés dans 150 cm3 de tétrahydrofuranne. Après avoir laissé revenir la température au voisinage cm3 d'eau glacée au mélange réactionnel, puis le mélange est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu aqueux est extrait par 300 cm3 d'éther diéthylique. Après un repos de 16 heures, la phase aqueuse est acidifiée à un pH voisin de 3-4 par addition d'environ 215 cm³ d'acide extraits éthérés sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, concentrés à sec sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 26,1 g d'acide 4-allyl-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur blanc cassé.

25

2

C,H,* pic de base m/z=168 (M-C,H,O,)* m/z=124(m/z=168 - CO₂)* /z=57 ž Spectre de masse : IE m/z=269

9

Allyl-1-(terr-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

A 150 cm³ de tétrahydrofuranne refroidis à une température voisine de -70°C, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 70 cm³ d'une solution de butyllithium dans l'hexane (de concentration 2,5 M), puis 50 cm³ de tétrahydrofuranne et 23 cm³ de diisopropylamine préalablement solubilisés dans 300 cm3 de tétrahydrofuranne.

- butyloxycarbonyl)isonipécotate d'éthyle préalablement solubilisés dans 400 cm² de tétrahydrofuranne, et enfin 50 cm² de ce même solvant. Après 1 heure d'agitation du mélange à une température voisine de -70°C, on ajoute 16,7 cm³ de bromure d'allyte préalablement solubilisés dans 150 cm³ de tétrahydrofuranne, puis le mélange est ramené aux environs de 20°C, agité pendant 17 heures. Le mélange est versé sur 200 cm3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, puis extrait par environ Après une nouvelle addition de 50 cm3 de tétrahydrofuranne, le mélange est agité pendant 15 minutes à environ -70°C, puis on ajoute 45,15 g de 1-(tert-2 litres d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont séchés sur sulfate de sodium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. 2
- de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (diamètre 12 cm; hauteur 50 cm), en On obtient une huile que l'on purifie par chromatographie, sous une pression d'azote éluant par un mélange de dichlorométhane - méthanol (99,5/0,5 en volumes), et en sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 27,85 g de 4-allyl-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme recueillant des fractions de 200 cm3. Les fractions 20 à 84 sont réunies, concentrées d'une huile de couleur jaune. 12 20

(m/z=240 - CO₂Et) m/z=124 (M - C,H,) m/z=240 (m/z=168 - CO₂)*m/z=57 C₄H₅*pic de base m/z=168 Ė m/z=196(m/z=240 - CO₂)* Spectre de masse : IE m/z=297

1-(terr-Butyloxycarbonyl)isonipécotate d'éthyle 25

refroidie à une température voisine de 5°C, on ajoute en 1 heure, sous agitation et sous atmosphère inerte, 88,3 cm3 de triéthylamine, puis dans le même temps 166,6 g 41,6 g de di-tert-butyl dicarbonate dissous dans 70 cm3 de dichlorométhane, le revenir la température au voisinage de 20°C. Après une addition complémentaire de mélange réactionnel est agité pendant 3 jours à environ 20°C, puis lavé par 2 fois 600 m3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de A une solution de 100 g d'isonipécotate d'éthyle dans 1500 cm³ de dichlorométhane dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures en laissant de di-tert-butyl dicarbonate préalablement solubilisés dans 300 cm3 8

PCT/FR01/03559

251

sodium, filtré, concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 171 g de 1-(terr-butyloxycarbonyl)isonipécotate d'éthyle, sous forme d'une huile de couleur brune.

m/z=258 MH Spectre de masse: DCI /z=275 MNH,* pic de base Le 2-(2-bromoéthylsulfanyl)thiophène peut être préparé selon SADYKHOV, K.I; ALIEV, S.M et SEIDOV, M.M. Khim. Geterotsikl. Soedin, 3, 344-5 (1975). s

4-Bromo-3-chloro-6-méthoxy quinoléine

pendant 2 heures 30 minutes à une température voisine de 85°C. La solution obtenue d'acétonitrile additionnés de 80,8 g de dibromure de triphénylphosphine est agité Un mélange de 20 g de 3-chloro-4-hydroxy-6-méthoxy quinoléine dans 1000 cm3

- est refroidie au voisinage de 20°C, puis agitée pendant 16 heures à cette même température. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu d'évaporation est repris par 200 cm² d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 200 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 200 cm³ d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite encore I fois à l'acétate d'éthyle, puis les extraits organiques sont réunis, séchés sur sustate de magnésium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient un produit que on purifie par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (diamètre 7,5 cm; masse de silice 700 g), en éluant par un mélange de cyclohexane - acétate d'éthyle (70/30 en volumes). On recueille les fractions correspondant au produit attendu. Celles-ci sont réunies puis concentrées dans les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 20,7 g.de 4-bromo-3-chloro-6méthoxy quinoléine, sous forme d'un solide blanc fondant à 108°C. 2 12 20
- (M-CH₁) M⁺ pic de base m/z=256 (m/z=228-Br)* m/z=149 m/z=114(m/z=149 - Cl)* Spectre de masse : IB m/z=271 (m/z=256 - CO)* m/z=228

25

3-Chloro-4-hydroxy-6-méthoxy quinoléine.

N-chlorosuccinimide, puis on chauffe le mélange à une température comprise entre 50 acétique on ajoute à une température voisine de 20°C, et sous agitation, 14,26 g de A un mélange de 17 g de 4-hydroxy-6-méthoxy quinoléine dans 700 cm³ d'acide 9

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

40°C. Le résidu solide est repris par 250 cm³ d'une solution aqueuse saturée est filtré, lavé par 3 fois 250 cm³ d'eau. Les cristaux obtenus sont séchés sous pression réduite (10 Pa) pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. On obtient 20 g de 3-chloro-4-hydroxy-6-méthoxy quinoléine, sous forme d'un solide de et 70°C pendant 4 heures. La solution obtenue est ensuite refroidie aux environs de 20°C, puis concentrée à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de d'hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange est agité pendant 1 heure. L'insoluble couleur jaune.

S

(M - CH₃), pic de base m/z=194 (m/z=194 - CO)*. Spectre de masse : IE m/z=209 M* 991=z/w

4-Hydroxy-6-méthoxy quinoléine

ព

dans 1000 cm3 de diphényle éther est chauffée sous agitation à une température refroidi aux environs de 20°C. Après 16 heures d'agitation à cette température, le mélange est versé sous agitation sur 1 litre de pentane, puis filtré. Le gâteau obtenu comprise entre 250 et 260°C pendant 2 heures 45 minutes. Le mélange réactionnel est On obtient, après séchage à l'air, 37 g de 4-hydroxy-6-méthoxy quinoléine, sous Une suspension de 53,5 g d'acide 4-hydroxy-6-méthoxy quinoléine-3-carboxylique est lavé par 3 fois 100 cm² de pentane, puis 3 fois 100 cm³ d'éther disopropylique. forme d'un solide de couleur beige. 15

XH. 9/. I=2/m Spectre de masse: DCI 20

L'acide 4-hydroxy-6-méthoxy quinoléine-3-carboxylique peut être préparé selon B.R. BAKER et RAY R. BRAMHALL, J. Med. Chem. 15, 230 (1972).

Exemple 2

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)

ethyl]-piperidine-4-carboxylique 25

difluorophénoxy) éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle dans 10 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5M est agité pendant 5 heures à une température voisine de 100°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel Un mélange de 0,7 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-30

PCT/FR01/03559

553

de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 2,5 cm; hauteur 35 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane - méthanol - ammoniaque à 28 % (89/10/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm². On recueille les fractions 16 à 25. Celles-ci sont réunies puis concentrées dans les conditions ci-dessus. Le résidu d'évaporation obtenu est trituré dans 10 cm² d'éther diisopropylique. Le produit cristallisé résultant est filtré, lavé par 2 fois 5 cm² du même solvant, séché à l'air. On obtient 0,37 g d'acide 4-(3-3-chloro-6-méthoxy quinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)èthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc fondant à 204°C.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): de 1,20 à 2,15 (mt: 10H); 2,62 (t, J = 5,5 Hz: 2H); de 2,65 à 2,80 (mt: 2H); 3,18 (mt: 2H); 3,96 (s: 3H); 4,08 (t, J = 5,5 Hz: 2H); de 6,60 à 6,85 (mt: 3H); 7,38 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,46 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s: 1H).

ន

4-{3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl|-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylate de benzyle

- température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie 40 cm³. On recueille les fractions 18 à 23. Celles-ci sont réunies puis concentrées sous yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle, 0,95 g de 1-(2-bromoéthoxy)-3,5difluorobenzène (à 90 % de pureté), 0,5 g de carbonate de potassium dans 45 cm³ d'acétonitrile est chauffée à une température voisine de 80°C pendant 16 heures, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, l'insoluble lavé par de l'acétonitrile. Le filtrat et les eaux de lavage sont réunis, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 45 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane - méthanol (97/3 en volumes), et en recueillant des fractions de pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,56 g de 4-[3-. quinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]-Une suspension composée de 1,36 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4 pipéridine-4-carboxylate de benzyle, sous forme d'une huile orangée. (3-chloro-6-méthoxy 12 2 25
- 30 Spectre infra rouge (CH₂Cl₃): 2955; 1723; 1622; 1599; 1229; 1153; 1116 et 843 cm⁻¹.

Le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle a été préparé dans l'exemple 1.

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

254

Exemple 3

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yi)propyi]-1-(2-cyclohexyléthyl)pipéridine-4-carboxylique Un mélange de 0,6 g de 4-[3-4]-choro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl)-1-(2-cyclohexyléthyl)-pipéridine-4-carboxylate de benzyle dans 9,6 cm² d'acide chlorhydrique aqueux 5M est chauffé à une température voisine de 100°C, sous agitation pendant 5 heures. La solution obtenue est concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation obtenu est trituré dans l'éther diisopropylique. Le produit cristallisé résultant est filtré, lavé par le même solvant, séché à l'étuve à une température voisine de 60°C, sous pression réduite (10 Pa). On obtient un solide que l'on putifi par chromatographie sous une réduite (10 Pa).

reduite (10 Pa). On obtient un solide que l'on purifie par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 2,5 cm; hauteur 40 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane - méthanol - ammoniaque à 32 % (89/10/1 en volumes), et en recueillant des fractions de 25 cm². Les fractions 16 à 25 sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient un produit cristallisé que l'on agite dans 5 cm² d'éther diisopropylique. Le produit obtenu est filtré, lavé par le même solvant, séché à l'air. On obtient 0,33 g d'acide 4-{3-3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-cyclohexyléthyl}-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc fondant à 234°C.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, CD,OD d4, 8 en ppm): de 0,95 à 2,20 - 2,42 - de 2,90 à 3,15 et de 3,30 à 3,50 (respectivement mt, d large J = 13,5 Hz, mt et mt : 29H en totalité); 4,11 (s : 3H); 7,52 (mt : 2H); 8,02 (d large, J = 9 Hz : 1H); 8,68 (s :

25 4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-cyclohexyléthyl)-pipéridine-4-carboxylate de benzyle A une solution de 1,36 g de 4-[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-4-carboxylate de benzyle dans 50 cm² d'acétonitrile, on ajoute sous
agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de 20°C, 0,56 cm² de
bromure de 2-cyclohexyléthyle et 0,5 g de carbonate de potassium. La suspension
obtenue est chauffée aux environs de 80°C pendant 16 heures, puis après
refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré,
concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le

PCT/FR01/03559

255

45 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane - méthanol (97/3 en volumes), de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2cyclohexylethyl)-piperidine-4-carboxylate de benzyle, sous forme d'une huile de et en recueillant des fractions de 40 cm3. Les fractions 22 à 30 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur ∞ obtient 1,33 couleur orangée.

Spectre infra rouge (CCL,): 2925; 1727; 1622; 1503; 1230; 1116; 833 et 697

Ę. 9 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate benzyle a été préparé dans l'exemple 1. ደ

Exemple 4

Dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3phényipropyi)-pipéridine-4-carboxylique 15

pipéridine-4-carboxylate de benzyle dans 8 cm3 d'acide chlorhydrique 5 M. Après On chauffe à une température voisine de 100°C, sous agitation, pendant 5 heures, 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl) 0,58

refroidissement aux environs de 20°C, la masse réactionnelle est concentrée sous obtenu est repris dans 6 cm3 d'un mélange de dichlorométhane - méthanol (90/10 en volumes), puis le mélange est de nouveau concentré à sec dans les conditions disopropylique. Le produit cristallisé formé est filtré, lavé par 3 fois 5 cm3 du même pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation ci-dessus. On obtient une meringue que l'on triture dans 5 cm³ d'éther solvant, séché à l'étuve sous pression réduite (10 Pa), à une température voisine de 50°C. On obtient 0,46 g de dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-phénylpropyl)-pipéridine-4-carboxylique, forme d'un solide de couleur beige. 2 52

à 3,60 (mts: 20H en totalité); 3,96 (s: 3H); de 7,10 à 7,45 (mt: 5H); 7,39 (d, J = Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm) : de 1,40 à 2,25 et de 2,50 2,5 Hz: 1H); 7,47 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,98 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (s: 1H); 3

WO 02/40474

PCT/PR01/03559

256

4-13-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)-pipéridine-4carboxylate de benzyle

pipéridine-4-carboxylate de benzyle, 0,55 cm² de 1-bromo-3-phénylpropane, 0,5 g de carbonate de potassium dans 45 cm³ d'acétonitrile est chauffé sous agitation et sous Un mélange composé de 1,36 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]ß

chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 30 cm), en éluant par un refroidissement, le mélange réactionnel est filtré puis l'insoluble lavé par de l'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une huile que l'on purifie par fractions de 40 cm². Les fractions 21 à 25 sont réunies, puis concentrées comme ci-dessus. On obtient 21 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3atmosphère inerte pendant 16 heures à une température voisine de 80°C. Après mélange de dichlorométhane - méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des phénylpropyl)-pipéridine-4-carboxylate de benzyle, sous forme d'une huile visqueuse

2

Spectre infra rouge (CH₂CL₃): 2948; 2812; 1722; 1622; 1504; 1229; 1118; 1029 et 834 cm⁻¹.

de couleur orangée.

13

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate benzyle a été préparé dans l'exemple 1. ន

Exemple 5

20

Trichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl[-1-(2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-4-carboxylique

2-yl)thioéthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 7 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5 M est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris dans 10 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). Le mélange est concentré à sec dans atmosphere inerte pendant 4 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-25

les conditions ci-dessus. On obtient 0,45 g de trichlorhydrate de l'acide-4-[3-(3-

PCT/FR01/03559

257

chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'une meringue fondant à 132°C en se décomposant.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₁),SO d6, δ en ppm): 1,59 (mt: 2H); de 1,65 å 1,95 (mt: 4H); 2,20 (d large, J = 13,5 Hz: 2H); 2,86 (mt: 2H); de 3,10 å 3,65 (mt: 8H); 3,99 (s: 3H); 7,19 (dd large, J = 7,5 et 4,5 Hz: 1H); de 7,35 å 7,50 (mt: 2H); 7,50 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,71 (t décloublé, J = 7,5 et 1,5 Hz: 1H); 8,01 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,48 (d large, J = 4,5 Hz: 1H); 8,74 (s: 1H); 10,70 (mf: 1H).

4-[3-(3-Chioro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2-pyridin-2-yl)thloéthyl]pipéridine-4-carboxylate d'éthyle 10 Le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylate d'éthyle est préparé par analogie avec la méthode décrite à l'exemple 1 à partir de chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

Spectre infina rouge (CCl₄): 2955; 1726; 1622; 1580; 1503; 1414; 1229; 1125; 1030 et 833 cm⁻¹.

Chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

Un mélange de 2,6 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(terrbutyloxy carbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 40 cm³ de dioxanne

butyloxy carbony)-piperidine-4-carboxylate d'ethyle dans 40 cm² de dioxanne additionnés de 14 cm² de dioxanne chlorhydrique 4 N est agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. La suspension obtenue est diluée par addition de 100 cm² d'éther diéthylique, agitée à environ 20°C pendant 1 heure, puis filtrée. Le gâteau est lavé par 2 fois 40 cm² d'éther diéthylique, puis séché au dessicateur sous pression réduite (5 kPa). On oblient 1,9 g de chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'un

Spectre infra rouge (KBr): 2965; 2474; 1720; 1620; 1584; 1416; 1241; 1119; 1019; 872 et 743 cm².

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1 -(tert-butyloxycarbonyl)-30 pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

258

A une solution de 2,96 g de 4-allyl-1-(terr-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 30 cm³ de tétrahydrofturanne, agitée à une température voisine de -10°C sous atmosphère inerte, on ajoute 30 cm³ d'une solution 0,5 M de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane dans le tétrahydrofturanne, en maintenant la température audessous de 0°C. Après l'addition, la température du mélange est ramenée à environ 20°C, puis le mélange est agité pendant encore 4 heures. On ajoute 3,1 g de 4-bromo-3-chloro-6-méthoxy quinoléine, puis 50 cm³ de dioxanne, 6,4 g de phosphate de potassium tribasique et 0,22 g de chlorure de palladium diphénylphosphino ferrocène. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 50°C pendant

10 februres. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange est filtré, puis le gâteau est lavé par 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Le filtrat est lavé par 100 cm³ d'eau, puis 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Le phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient une huile brune que l'on purifie par chromatographie, sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 4,5 cm; hauteur 42 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane - acétate d'éthyle (80/20 en volumes). On recueille les fractions contenant le produit attendu. Celles-ci sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de

Spectre infra rouge: (CH₂Cl₂): 1720; 1682; 1622; 1504; 1423; 1367; 1229; 1174; 1027 et 834 cm⁻¹.

40°C. On obtient 2,62 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-

2

butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile

couleur jaune.

25 Le 4-allyl-1-(terr-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dans l'exemple l

Exemple 6

Sei de sodium de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl-pipéridine-4-carboxylique

30 Un mélange de 0,48 g de 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-heptyl-pipéridine-4-carboxylate de benzyle dans 7 cm² d'acide chlorhydrique aqueux 5 M est porté à une température voisine de 100°C, sous agiation et sous atmosphère inerte pendant 6 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est

PCT/FR01/03559

259

agité pendant 24 heures puis évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60µ; diamètre 2,5 cm, hauteur 35 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane - méthanol - ammoniaque (84/15/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm². Les fractions 19 à 24 sont réunies puis concentrées comme précédemment. Le solide obtenue est agité dans 10 cm² d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 3 fois 5 cm² d'éther diisopropylique. On obtient 0,35 g de sel de sodium de l'acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-heptyl-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide fondant à 223°C.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD),\$C0 d6, □ en ppm): 0,87 (t, J = 7 Hz: 3H); de 1,10 à 1,45 (mt: 12H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); de 1,85 à 2,05 (mt: 2H); 1,97 (d large, J = 10,5 Hz: 2H); 2,17 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); de 2,45 à 2,60 (mt: 2H); 3,15 (mt: 2H); 3,97 (s: 3H); 7,40 (mt: 1H); 7,44 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,95 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s: 1H).

ព

4-{3-(3-Cbloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-heptyl-plpérldine-4carboxylate de benzyle

13

A une solution de 0,61 cm³ de 1-iodoheptane dans 45 cm³ d'acétonitrile on ajoute à une température voisine de 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 1,36 g de 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-pipéridine-4-carboxylate de benzyle et 0,5 g de carbonate de potassium. Après chauffage pendant 18 heures à une température voisine de 80°C, on ajoute 1,17 cm³ de 1-iodoheptane supplémentaire. Après chauffage pendant 40 heures à une température voisine de 80°C le mélange réactionnel est refroidi à environ 20°C, filtré, concentré sous pression réduite (1 kPa)

25 à une température voisine de 5°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 35 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane - méthanol (95/05 cn volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions 18 à 26 sont réunies puis concentrées comme précédemment.

30 On obtient 0,36 g de 4-[3-4]-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-heptylpipéridine-4-carboxylate de benzyle.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₃): 2957; 2931; 1722; 1622; 1504; 1229; 1159; 1118;

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

260

4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-pipéridine-4-carboxylate de benzyle a été préparé comme décrit dans l'exemple 1.

Cxemple 7

Dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y])propyi]-1-[2-5 (cyclopentylthio)éthyl]-pipéridine-4-carboxylique

Un mélange de 0,55 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]-pipéridinc-4-carboxylate d'éthyle dans 8 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 6 N est chauffé à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, pendant 5 heures. Après 18 heures d'agitation à une température voisine de 20°C la solution obtenue est concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation obtenu est repris dans 10 cm³ d'un mélange de dichlorométhane - méthanol (90/10 en volumes), puis concentré dans les mêmes conditions que précédemment. On obtient 0,59 g du dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)]propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'une meringue fondant à 129°C en se ramollissant.

Spectre RMN: ¹H (300 MHz, (CD₁),SO d6, □ en ppm): de 1,30 à 2,10 (mt: 14H); 2,15 (d large, J = 13,5 Hz: 2H); de 2,65 à 3,00 (mt: 4H); de 3,05 à 3,40 (mt: 5H); 3,46 (d large, J= 12 Hz: 2H); 3,97 (s: 3H); 7,42 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,48 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,99 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,72 (s: 1H); de 10,55 à 10,90 (mf: 1H).

20

4-{3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridino-4-carboxylate d'éthyle A une solution de 0,607 g de (2 chloroéthylthio)cyclopentane dans 50 cm² d'acétonitrile on ajoute à une température voisine de 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 1,2 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-4-carboxylate d'éthyle et 0,51 g de carbonate de potassium et 0,61 g d'iodure de potassium. Après chauffage pendant 20 heures à une température voisine de 80°C, le mélange réactionnel est refroid à environ 20°C, filtré, concentré sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est

30 purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 μ ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange de

PCT/FR01/03559

261

35 cm³. Les fractions 25 à 31 sont réunies puis concentrées comme précédemment. On obtient 0,9 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

Spectre infra rouge (CCL4): 958; 1726; 1622; 1503; 1229; 1117; 1030 et 833 cm⁻¹.

Le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé comme décrit dans l'exemple 5.

Exemple 8

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thién-2yl)thioéthylj-pipéridine-4-acétique Acide

En opérant de manière analogue aux exemples précédents, on prépare l'acide 4-[3-(3chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thién-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-4acétique. 0

2H); 3,13 (mt: 2H); 3,96 (s: 3H); 7,05 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz: 1H); 7,18 (dd, J = 8H); 2,14 (8:2H); 2,33 (mt:4H); de 2,45 à 2,60 (mt:2H); 2,92 (t large, J = 7 Hz: Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD,),SO d6, □ en ppm): de 1,30 å 1,70 (mt: 3,5 et 1 Hz: 1H); 7,39 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,44 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,60 (dd, J = 5,5 et 1 Hz: 1H); 7,95 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s: 1H).

Exemple 9

[4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]-

pipéridine-4-yl}méthanol 0 En opérant de manière analogue aux exemples précédents, on prépare le {4-[3-(3chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]-pipéridine-4yl}méthanol.

3,05 à 3,25 (mt : 5H); 3,97 (s : 3H); 4,38 (t, J = 5,5 Hz : 1H); 7,38 (d, J = 3 Hz : Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD,),SO d6, □ en ppm): de 1,15 à 1,75 (mt: 5 14H); 1,95 (mt: 2H); de 2,20 à 2,40 (mt: 4H); 2,44 (mt: 2H); 2,57 (mt: 2H); de IH); 7,45 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s: 1H).

Exemple 10

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

262

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[(3-phénylpropyl)-pipéridine-4yl] méthanol

En opérant de manière analogue aux exemples précédents, on prépare le 4-[3-(3chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[(3-phénylpropyl)-pipéridine-4-yl]

méthanol.

1,95 (mt: 4H); 2,20 (d large, J = 13,5 Hz: 2H); 2,86 (mt: 2H); de 3,10 à 3,65 (mt: 7,50 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,71 (t dédoublé, J = 7,5 et 1,5 Hz: 1H); 8,01 (d, J = 9 Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, □ en ppm): 1,59 (mt: 2H); de 1,65 à 8H); 3,99 (s: 3H); 7,19 (dd large, J=7,5 et 4,5 Hz: 1H); de 7,35 à 7,50 (mt: 2H); Hz: 1H); 8,48 (d large, J = 4,5 Hz: 1H); 8,74 (s: 1H); 10,70 (mf: 1H).

Exemple 11

ដ

Acide-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thién-2-yl)thioéthyl]-pipéridin-4-carboxylique

agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) 2-yl)-thioéthyl]-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 5 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5 N et 3 cm3 de dioxanne est porté à une température voisine de 100°C, sous à une température voisine de 40°C. Le mélange est filtré puis chromatographié, sous Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thién-12

pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; ammoniaque (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm². Les diamètre 1,5 cm; masse 55 g), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanolfractions 5 à 12 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. On obtient 0,26 g d'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thién-2-yl)-thioéthyl]-pipéridin-4-carboxylique, sous forme d'un solide cristallin 20

blanc fondant à 180°C. 22

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm): 1,31 (t tres large, J = 13 Hz: 2H); de 1,50 à 1,70 (mt: 4H); de 1,85 à 2,05 (mt: 4H); 2,45 (t large, J = 7 Hz: 2H); 2,60 (d large, J = 11 Hz: 2H); 2,91 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,04 (t très large,

J=6 Hz: 2H); 3,96 (8: 3H); 7,04 (dd, J=5 et 3,5 Hz: 1H); 7,17 (dd, J=3,5 et 1 8

PCT/FR01/03559

263

Hz: 1H); 7,35 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,60 (dd, J = 5 et 1 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (s large: 1H).

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yi)-propyi]-1-[2-(thién-2-yi)thioéthyi]pipéridin-4-carboxylate d'éthyle

de potassium dans 10 cm3 d'acétonitrile est chauffé pendant 18 heures à une concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par du dichlorométhane et de l'eau. La phase organique est sulfate de magnésium, filtrée, concentrée à sec dans les conditions ci-dessus. Le de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 3 cm; masse 50 g), en éluant par carboxylate d'éthyle, 0,6 g de 2-(2-bromoéthylthio)-thiophène et 1,5 g de carbonate température voisine de 80°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est lavée avec de l'eau et une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur du résidu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne un mélange de d'acétate d'éthyle-éther de pétrole (40-65°C) (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 3 à 5 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. On obtient 0,7 g de 4-[3-(3-fluoro-6-Un mélange de 0,8 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4 S

2

2

1,34 (t très large, J = 12 Hz : 2H); de 1,45 à 1,65 (mt : 4H); de 1,85 à 2,00 (mt : 4H); Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 0,99 (t, J = 7 Hz : 3H); 2,44 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 2,59 (d large, J = 11,5 Hz : 2H) ; 2,89 (t large, J = 7 Hz : d'éthyle, sous forme d'une huile épaisse incolore. 20

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thién-2-yl)-thioéthyl]-pipéridin-4-carboxylate

(dd, J = S et 3,5 Hz : 1H); 7,16 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H); 7,32 (d, J = 2,5 Hz : 1H); 2H); 3,03 (t très large, J = 6,5 Hz : 2H); 3,94 (s : 3H); 3,96 (q, J = 7 Hz : 2H); 7,02 7,39 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,58 (dd, J = 5 et 1 Hz : 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,69 (s large: 1H). 25

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle

2 cm3 d'acide trisluoroacétique. Après 45 minutes, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de 5°C, A une solution de 0,5 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(tertbutyloxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 10 cm³ de dichlorométhane, 9

WO 02/40474

PCT/PR01/03559

264

potassium saturée puis une solution de carbonate de potassium saturée. La phase organique est lavée avec 2 fois 5 cm² d'eau, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous (3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle, sous résidu est repris avec de l'éther diéthylique et avec une solution de bicarbonate de pression réduite (2kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,26 g de 4-[3forme d'une huile épaisse

1,28 (mt: 2H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); 1,90 (d large, J = 13,5 Hz: 2H); 2,46 (t Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 1,02 (t, J = 7 Hz : 3H); large, J = 12 Hz: 2H); 2,79 (d mt, J = 12 Hz: 2H); 3,06 (t large, J = 6 Hz: 2H); 3,95 (s : 3H) ; 3,98 (q, J = 7 Hz : 2H) ; 7,35 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H; 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 1 Hz: 1H). 10

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyi]-1 -(1e11-butyloxycarbonyl)pipéridin-4-carboxylate d'éthyle

butyloxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle et l'on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 11 cm³ d'une solution 0,5 M de 9-borabicyclo-[3,3,1]-nonane dans le tétrahydrofurane. Après l'addition, la température du mélange est ramenée à environ 20°C. La solution obtenue est agitée pendant encore 4 heures, puis l'on 3-fluoro-6-méthoxy-quinoléine et 2,5 g de phosphate de potassium tribasique. Après On refroidit à une température voisine de -30°C 1,4 g de 4-allyl-1-(terrajoute, 0,09 g de chlorure de palladium diphénylphosphino ferrocène, 1,4 g de 4-iodo-12 20

refroidi au voisinage de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPs) à une iempérature voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par de l'acétate d'éthyle et de (granulométrie 70-200µ; diamètre 4,5 cm; masse 125 g), en éluant par un mélange 16 heures d'agitation à une température voisine de 60°C, le mélange réactionnel est l'eau, décanté, séché sur sulfate de magnésium, filtré, concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie, sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice de dichlorométhane-acétate d'éthyle (98/2 en volumes), et en recueillant des fractions 25

de 20 cm³. Les fractions 98 à 170 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. On obtient 1,5 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4yl)propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile épaisse de couleur brune. 3

PCT/FR01/03559

265

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): 1,02 (t, J = 7 Hz; 3H); 1,30 (mt: 2H); 1,39 (s: 9H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); 1,92 (d large, J = 13,5 Hz; 2H); 2,81 (mt: 2H); 3,05 (t large, J = 6,5 Hz; 2H); 3,69 (d large, J = 13,5 Hz; 2H); 3,95 (s: 3H); 4,00 (q, J = 7 Hz; 2H); 7,34 (d, J = 2,5 Hz; 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz; 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz; 1H); 8,70 (d, J = 1 Hz; 1H).

4-Iodo-3-fluoro-6-méthoxy-quínoléine

7,7 cm3 d'une solution 1,6 M de buthyllithium dans l'hexane. Après une agitation de bisublimé dans 10 cm3 de tétrahydrofurane. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est hydrolysé par 200 cm³ d'un On refroidit à une température voisine de -75°C 1,8 cm³ de diisopropylamine dans 80 cm3 de tétrahydrofurane et 1'on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 20 minutes à une température voisine de -75°C on ajoute une solution de 2,2 g de est agitée pendant encore 4 heures, puis l'on ajoute une solution de 3,3 g d'iode mélange tétrahydrofurane-eau 90/10 puis 100 cm3 d'une solution saturée de chlorure de sodium et 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Le mélange est lavé avec 3 fois 80 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium séché sur du susfate de magnésium, filtré, concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 5 cm; hauteur 35 cm), en cluant avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle 90/10. Les fractions 66 à 95 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,9 g de 4-iodo-3-fluoro-6-méthoxy-3-fluoro-6-méthoxy-quinoléine dans 20 cm³ de tétrahydrofurane. La solution obtenue quinoléine sous forme d'un solide crème 2 15 20

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD,);SO d6, 8 en ppm): 4,00 (s: 3H); 7,31 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,47 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 8,01 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,64 (s: 1H)

3-Fluoro-6-méthoxy-quinoléine

Un mélange de 1,35 g de 4-chloro-3-fluoro-6-méthoxy-quinoléine, 1,1 cm³ de triéthylamine et 100 mg de palladium sur charbon dans 23 cm³ de méthanol est agité à une température voisine de 20°C sous pression de 2 bars d'hydrogène pendant 18 heures. Le mélange réactionnel est filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

266

chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ; diamètre 3 cm; masse 40 g), en éluant par dichlorométhane-acétate d'éthyle (95/5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec selon les conditions de ci-dessus. On obtient I g de 3-fluoro-6-méthoxy-quinoléine.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₃SO d6, δ en ppm) : 3,92 (s: 3H); 7,40 (mt: 2H); 8,07 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,04 (dd, J = 10 et 3 Hz: 1H); 8,77 (d, J = 3 Hz: 1H).

4-Chloro-3-fluoro-6-méthoxy-quinoléine

50 cm³ de tétrahydrofurane et l'on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 5,8 cm3 d'une solution 1,6 M de buthyllithium dans l'hexane. Après une agitation de 20 minutes à une température voisine de -75°C on ajoute une solution de 1,2 g de est agitée pendant encore 4 heures, puis l'on ajoute une solution de 2,9 g de N-fluorobenzène sulfonimide dans 10 cm³ de tétrahydrofurane. Après 2 heures par 200 cm3 d'un mélange tétrahydrofurane-cau 90/10 puis 100 cm3 d'une solution 3 fois 80 cm3 d'une solution saturée de chlorure de sodium séché sur du sulfate de On refroidit à une température voisine de -75°C 1,3 cm³ de diisopropylamine dans 4-chloro-6-méthoxy-quinoléine dans 20 cm² de tétrahydrofurane. La solution obtenue d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est hydrolysé saturée de chlorure de sodium et 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Le mélange est lavé avec magnésium, filtré, concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression 4 cm; masse 100 g), en éluant avec du dichlorométhane. Les fractions contenant le température voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de 4-chloro-3-fluoro-6-méthoxyatmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ ; diamètre produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une quinoléine. 2 15 20 25

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₁),SO d6, δ en ppm): 4,01 (s: 3H); 7,43 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,52 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 8,07 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,91 (d, J = 1 Hz: 1H).

30 4-Chloro-6-méthoxy-quinoléine

Un mélange de 12 g de 4-hydroxy-6-méthoxy-quinolèine dans 50 cm³ d'oxychlorure

PCT/FR01/03559

267

atmosphère inerte pendant 2 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C puis hydrolysé avec de la glace puis amené à pH = 10 à l'aide d'une solution de soude 5 N. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle, séché sur du sulfate de magnésium, filtré, concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est chromatographié, souis pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ), en éluant par un mélange de dichlorométhano-méthanol (85/15 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec selon les conditions ci-dessus. On obtient 12 g 4-chloro-6-méthoxy-quinoléine sous forme d'un solide blanc fondant à 82°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): 3,958 (s: 3H); 7,45 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,53 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,76 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 8,04 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

2

15 La 4-allyl-1-(rerr-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dans l'exemple 1.

La 4-hydroxy-6-méthoxy-quinoléine a été préparé comme décrit dans l'exemple 1.

Exemple 12

Acide-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-6-

20 phénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylique

Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-6-phénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 6 cm² d'acide chlorhydrique aqueux 5 N et 10 cm² de dioxanne est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère interte pendant 20 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sœ sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est chromatographié, à pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 1,5 cm; masse 50 g), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (123/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm². Les fractions 10 à 15 sont réunies puis concentrées à sec selon les conditions de ci-dessus. On obtient 0,2 g d'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-

25

8

WO 02/40474 PCT/PR01/03559

268

yl)propyl]-1-{2-(3,5-difluoro-6-phénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc fondant à 175°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD,),SO d6, 8 en ppm): 1,33 (t très large, J = 13 Hz: 2H); de 1,50 à 1,70 (mt: 4H); 1,95 (d large, J = 13 Hz: 2H); 2,05 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); 2,60 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,69 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); 3,04 (mt: 2H); 3,96 (s: 3H); 4,06 (t, J = 6 Hz: 2H); de 6,53 à 6,85 (mt: 3H); 7,39 (d, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 tz; 1H); 1,96 (d, J = 9 tz;

4-[3-(3-filuoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-6-phénoxy)éthyl]-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle Un mélange de 0,4 g de 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl}-propyl}-propyl]-pipéridin-4carboxylate d'éthyle, 0,3 g de 1-{2-bromoéthoxy}-3,5-diflurobenzène, 0,18 g d'iodure
de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 10 cm² d'acétonitrile est
chauffè pendant 18 heures à une température voisine de 75°C, sous agitation et sous
atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le
mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une
température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par de l'acétate d'éthyle et de
l'eau. La phase organique est lavée avec de l'eau et une solution saturée de chlorure
de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée, concentrée à sec dans les
conditions ci-dessus. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression
atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ; diamètre
1,5 cm; masse 35 g), en éluant par du dichlorométhane. Les fractions 7 à 11 sont

atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ; diamètre 1,5 cm; masse 35 g), en éluant par du dichlorométhane. Les fractions 7 à 11 sont réunies puis concentrées à sec selon les conditions de ci-dessus. On obtient 0,4 g de 4- [3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-6-phénoxy)-éthyl]- pipéridin-4-carboxylate d'éthyle sous forme d'une huile épaisse incolore.

25 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD)₁,SO d6, δ en ppm): 1,00 (t, J = 7 Hz: 3H);
1,38 (t très large, J = 12 Hz: 2H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); de 1,90 à 2,10 (mt: 4H);
2,60 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,69 (d très large, J = 12 Hz: 2H); 3,05 (t très large, J = 6,5 Hz: 2H); 3,95 (s: 3H); 3,98 (q, J = 7 Hz: 2H); 4,06 (t, J = 6 Hz: 2H); de 6,65 à
6,85 (mt: 3H); 7,34 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J =

30 9 Hz: 1H); 8,70 (s large: 1H).

Le 4-allyl-1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dans l'exemple 1.

PCT/FR01/03559

269

Le 1-(2-bromoéthoxy)-3,5-difluorobenzène peut être obtenu par application de la méthode décrite dans l'exemple 16.

Exemple 13

Dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyi]-1-[2-5-3,5-trifluoro-6-phénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylique

Un mélange de 1 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluoro-6-phénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle dans 50 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5 N est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation pendant 20 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris avec 50 cm³ d'acétone, filtré, lavé avec 3 fois

- 10 reactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris avec 50 cm² d'acétone, filtré, lavé avec 3 fois 15 cm² puis séché au dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,88 g, dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propy]]-1-[2-(2,3,5-trifluoro-6-phénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-
 - 15 carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant à 170°C.

Spectre de R.M.N. 1 H (300 MHz, (CD,),SO d6, δ en ppm) : de 1,45 å 2,30 (mt : 8H) ; de 2,85 å 3,70 (mt : 8H) ; 3,97 (s : 3H) ; 4,50 (mt : 2H) ; 7,15 (mt : 2H) ; 7,40 (d, J=3 Hz : 1H) ; 7,46 (dd, J=9 et 3 Hz : 1H) ; 7,97 (d, J=9 Hz : 1H) ; 8,69 (s : 1H) ; 10,07 (mf : 1H) ; de 12,50 å 13,10 (mf ϵ tale : 1H).

20 4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolm-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluoro-6-phénoxy)éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle

Un mélange de 1,4 g de chlothydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle, 0,9 g de 1-(2-bromoéthoxy)-2,3,5-trifluorobenzène, 0,6 g d'iodure de potassium et 2 g de carbonate de potassium dans 100 cm³ d'acétonitrile est chauffé pendant 18 heures à une température voisine de 75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec 3 fois 30 cm³ d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPs) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ;

diamètre 3 cm; hauteur: 27 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

270

des fractions de 50 cm³. Les fractions 9 à 23 sont réunies puis concentrées à sec selon les conditions ci-dessus. On obtient 1,27 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluoro-6-phénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle sous forme d'une huile épaisse jaune.

- Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): de 1,30 å 1,60 (mt : 4H); 1,72 (mt: 2H); de 1,95 å 2,15 (mt: 4H); 2,64 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 2,71 (dmf, J = 12 Hz: 2H); 3,13 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,93 (s: 3H); 4,16 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 5,04 (s: 2H); de 6,95 å 7,15 (mt: 2H); de 7,20 å 7,30 (mt: 5H); 7,34 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,67 (s: 1H).
- 10 Chlorhydrate de 4-[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle

Un mélange de 17,4 g de 1-tert-butyloxycarbonyl-4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle dans 75 cm² d'acide chlorhydrique 5 N en solution dans le dioxanne et 200 cm³ de dioxanne est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures. On ajoute au mélange réactionnel 200 cm³ d'éther diéthylique. On filtre le précipité formé pour obtenir 14,26 g de chlorhydrate de 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl}-propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle.

12

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD₃), SO d6, δ en ppm): 1,49 (mt: 2H); de 1,65 å 1,85 (mt: 4H); 2,11 (dmf, J = 14 Hz: 2H); 2,78 (mt: 2H); de 3,10 å 3,25 (mt: 2H); 3,20 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,96 (s: 3H); 5,09 (s: 2H); 7,28 (mt: 5H); 7,43 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,53 (d4, J = 9 et 3 Hz: 1H); 8,06 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,80 (s: 1H); de 9,05 å 9,30 (mf: 2H).

20

1-(2-Bromoethoxy)-2,3,5-trifluorobenzène

Un mélange de 11,4 g de 2,3,5 trifluorophénol, 40,5 cm² de dibromo-1,2-éthane et 15,3 g de carbonate de potassium dans 200 cm² d'acétonitrile est chauffé pendant 18 heures à une température voisine de 75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refividissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec 4 fois 50 cm² d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 150 cm² d'éther de pétrole (40-65°C), filtré, lavé par 3 fois 30 cm² d'éther de pétrole (40-65°C). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par

PCT/FR01/03559

271

réunies puis concentrées à sec selon les conditions ci-dessus. On obtient 16,15 g de 1chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 5 cm; hauteur: 33 cm), en éluant par de l'éther de pétrole (40-65°C) et en recueillant des fractions de 100 cm3. Les fractions 28 à 63 sont (2-bromoéthoxy)-2,3,5-trifluorobenzène sous forme d'une huile épaisse incolore.

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD,),SO d6, 8 en ppm) : 3,83 (t large, J = 5,5 Hz : 2H); 4,45 (t large, J = 5,5 Hz: 2H); de 7,00 à 7,15 (mt: 2H). Le 4-allyl-1 (terr-butyloxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate de benzyle a été préparé dans l'exemple 1.

Exemple 14 2

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-6phénylthio)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylique Acide

agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures. Après refroidissement à aqueux 5 N et 15 cm³ de dioxanne est porté à une température voisine de 100°C, sous environ 20°C, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris avec 4 fois du toluène en évaporant entre chaque lavage. L'huile obtenue est reprise par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (12/3/0,5 en volumes), décantée, lavée avec de l'eau puis laissée cristalliser pendant 20 heures. Le solide obtenu est filtré puis séché obtient 0,6 g d'acide-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl}-1-[2-(2,5difluoro-6-phénylthio)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylique sous forme d'un solide Un mélange de 1,3 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5difluoro-6- -pipéridin-4-carboxylate de benzyle dans 15 cm³ d'acide chlorbydrique au dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On cristallin blanc fondant à 205°C.

2

25

15

2H); 1,70 (mt: 2H); de 1,90 à 2,20 (mt: 4H); de 2,40 à 2,85 (mf étalé: 4H); de 3,05 à 3,25 (mt : 2H); 3,17 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,96 (s : 3H); 7,07 (mt : 1H); Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm): 1,39 (mf: 2H); 1,55 (mt: 7,26 (mt: 1H); 7,33 (mt: 1H); 7,38 (d, J=2,5 Hz: 1H); 7,46 (dd, J=9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s: 1H); de 12,00 à 12,50 (mf: 1H)

39

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-6-phénylthio) éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle

difluorobenzène, 0,6 g d'iodure de potassium et 2 g de carbonate de potassium dans 100 cm3 d'acétonitrile est chauffé pendant 18 heures à une température voisine de Un mélange de 1,4 g de chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle, 0,9 g de 1-(2-bromo-éthylthio)-2,5température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par de

75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une

l'eau, extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution de chlorure de sodium saturée, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée à sec comme ci-dessus. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression 2,5 cm; masse: 50 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ ; diamètre 2

dichlorométhane (05/95 en volulmes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les On obtient 1,35 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5difluoro-6-phénylthio)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle sous forme d'un fractions 21 à 100 sont réunies puis concentrées à sec selon les conditions ci-dessus. solide blanc fondant à 95°C. 13

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃), SO d6, 6 en ppm) : de 1,30 à 1,60 (mt : 4H); 1,71 (mt: 2H); de 1,85 à 2,05 (mt: 4H); de 2,40 à 2,60 (mt: 2H); 2,66 (dmf, J = 12 Hz: 2H); de 3,05 à 3,20 (mt: 2H); 3,11 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,92 (s: 3H); 5,03 (8: 2H); 7,04 (mt: 1H); de 7,15 à 7,35 (mt: 7H); 7,35 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,44 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H); 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,66 (s : 1H). 20

1-(2-Bromo-éthylthio)-2,5-difluorobenzène 25

d'une solution d'hydroxyde de potassium à 10 % dans le méthanol est chauffé pendant 1 heure à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le Un mélange de 5,8 g de S-(2,5)-difluoro-phényl-diméthyl-thio-carbamate dans 80 cm³

mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par de l'eau, extrait par de l'éther diéthylique puis acidifié avec 40 cm3 d'acide chlorhydrique SN. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 30 cm3 d'ether diethylique. Les phases organiques sont 8

PCT/FR01/03559

273

réunies, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées à sec comme ci-dessus. Le résidu obtenu est repris par 30 cm³ de 1,2 dibromoéthane et 0,5 g d'aliquat 336 puis on coule 20 cm³ d'une solution froide de soude. La solution obtenue est agitée pendant encore 18 heures à solution noite nue est agitée pendant encore 18 heures à

- s une température voisine de 20°C puis lavé par 2 fois 15 cm³ d'eau. Les, phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées à sec comme ci-dessus. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 2,5 cm; masse: 75 g), en éluant par de l'éther de pétrole et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 4 à 13 sont réunies puis concentrées à sec selon les conditions ci-dessus. On obtient de 4,4 g de 1-{2-bromo-éthylthio}-2,5-difluorobenzène sous forme d'une huile fluide incolore.
- Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₂)₂SO d6, δ en ppm) : 3,50 (mt : 2H) ; 3,66 (mt: 1H) ; 7,32 (t dédoublé, J = 9 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,42 (ddd, J = 9 6,5 et 3 Hz : 1H).

S-(2,5)-Difluoro-phényithiocarbamate de diméthyle

2 g de O-(2,5)-difluoro-phénylthiocarbamate de diméthyle sont chauffès à une température voisine de 235°C pendant 40 minutes. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ; diamètre 3 cm; masse: 25 g), en éluant par un mélange d'éther de pétrole et de diohlorométhane (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm². Les fractions 6 à 11 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,25 g de S-2,5)-difluoro-phénylthiocarbamate de diméthyle sous forme d'un solide blanc fondant à 96°C.

20

25

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, 6 en ppm): 2,96 (mf: 3H); 3,08 (mf: 3H); de 7,35 à 7,50 (mt: 3H).

O-(2,5)-Difluoro-phénylthiocarbamate de diméthyle

30 A une solution de 7,5 g de 2,5-difluorophénol dans 120 cm² de diméthylformamide on ajoute sous agitation 14,1 g de chlorure de diméthyl-thiocarbamate et 13 g de 1,4-diaza-(2,2,2)-tricyclo octane. Après 1 heure d'agitation à une température voisine

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

274

de 20°C le mélange réactionnel est repris par 1 dm³ d'eau et 100 cm³ d'acide chlorhydrique concentré à sec, extrait par 400 cm³ d'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par

- chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 10 cm; masse: 400 g), en éluant par un mélange d'éther de pétrole et de dichlorométhane (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 12,4 g de O-(2,5)-Difluorophénylthiocarbamate de diméthyle sous forme d'un solide fondant à 62°C.
- Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm) : 3,35 (s : 3H) ; 3,40 (s : 3H) ; de 7,15 à 7,30 (mt : 2H) ; 7,42 (t dédoublé, J = 9,5 et 5,5 Hz : 1H).
- Le chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle a été préparé dans l'exemple 13.

15 Exemple 15

Dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,6-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylique Un mélange de 1 g de 4-[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,6-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle dans 50 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5 N est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures. Après réfroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPs) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'acétone puis agité pendant 1 heure à une température voisine de 20°C. Le mélange est filtré,

- lavé avec 3 fois 15 cm³ d'acétone puis séché au dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,86 g de dichlorhydrate d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,6-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant à 218°C.
- Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD_j),SO d6, 5 en ppm): 1,59 (mt: 2H); 1,75 (mt: 2H); 1,82 (t très large, J = 14 Hz: 2H); 2,22 (d large, J = 14 Hz: 2H); 2,98 (mt: 2H); 3,22 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); de 3,45 à 3,70 (mt: 4H); 3,98 (s: 3H); 4,51 (t, 2H); 3,22 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); de 3,45 à 3,70 (mt: 4H); 3,98 (s: 3H); 4,51 (t, 2H); 4,51 (t, 2H)

PCT/FR01/03559

275

J = 5 Hz : 2H) ; de 7,15 à 7,25 (mt : 3H) ; 7,42 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,48 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,99 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,72 (s : 1H) ; 10,66 (mf : 1H).

4-(3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl)-1-(2-(2,6-difluorophénoxy)éthyl}-pipéridin-4-carboxylate de benzyle

difluorobenzène, 0,6 g d'iodure de potassium et 2 g de carbonate de potassium dans température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle, 0,82 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-2,6-100 cm3 d'acétonitrile est chauffé pendant 18 heures à une température voisine de 75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec 3 fois 30 cm³ d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3 cm; hauteur: 27 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 7 à 17 sont réunies puis concentrées à sec selon yl)-propyl]-1-[2-(2,6-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle les conditions ci-dessus. On obtient 1,65 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-Un mélange de 1,4 g de chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-S 10 12

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): de 1,25 à 1,55 (mt: 4H);
20 1,70 (mt: 2H); de 1,90 à 2,10 (mt: 4H); 2,59 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,66 (dmf, J = 12 Hz: 2H); 3,13 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,93 (s: 3H); 4,14 (t, J = 6 Hz: 2H); 5,03 (s: 2H); de 7,05 à 7,20 (mt: 3H); 7,35 (mt: 5H); 7,35 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,46 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,67 (s: 1H).

sous forme d'une huile épaisse jaune.

1-(2-Bromo-éthoxy)-2,6-difluorobenzène

Un mélange de 10 g de 2,6-difluorophénol, 40,5 cm³ de dibromo-1,2-éthane et 15,3 g de carbonate de potassium dans 300 cm³ d'acétonitrile est chauffè pendant 18 heures à une température voisine de 75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec 3 fois 30 cm³ d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 200 cm³ d'éther de pétrole (40-65°C), filtré, lavé par 3 fois 30 cm³ d'éther de pétrole (40-65°C). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

276

pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 7 cm; hauteur: 28 cm), en éluant par de l'éther de pétrole (40-65°C) et en recueillant des fractions de 100 cm². Les fractions 22 à 58 sont réunies puis concentrées à sec selon les conditions ci-dessus. On obtient 14,5 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-2,6-difluorobenzène sous forme d'une huile épaisse incolore.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 3,76 (t large, J = 6 Hz: 2H); 4,42 (t large, J = 6 Hz: 2H); de 7,10 δ 7,25 (mt: 3H).

Le chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle a été préparé dans l'exemple 13.

10 Exemple 16

Dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylique Un mélange de 1 g de 4-[3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle dans 50 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sœ sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'acétone puis agité pendant 1 heure à une température voisine de 40°C. On obtient 0,8 g de dichlorhydrate d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant à 180°C.

20

15

Spectre de R.M.N.¹H (400 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): 1,58 (mt: 2H); 1,72 (mt: 2H); 1,84 (t très large, J = 14 Hz: 2H); 2,19 (d large, J = 14 Hz: 2H); 2,95 (mt: 2H); 3,22 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,53 (mt: 4H); 3,98 (s: 3H); 4,52 (t, J = 5 Hz: 2H); 6,84 (mt: 1H); 7,22 (ddd, J = 9 - 7 et 3 Hz: 1H); 7,30 (ddd, J = 10,5 - 9 et 4,5 Hz: 1H); 7,42 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,49 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 8,00 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,74 (s: 1H); 10,97 (mf: 1H).

30 4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyi]-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle

PCT/FR01/03559

277

difluorobenzene, 0,6 g d'iodure de potassium et 2 g de carbonate de potassium dans température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec 3 fois 30 cm³ d'actionitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle, 0,82 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-2,5-100 cm3 d'acétonitrile est chauffé pendant 18 heures à une température voisine de 75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une Un mélange de 1,4 g de chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)

s

pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 2,4 cm; hauteur: 26 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle des fractions de 30 cm². Les fractions 7 à 14 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. On obtient 1,6 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4sous forme d'une huile épaisse jaune. 2

(8:2H); 6,75 (t détriplé, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,13 (ddd, J = 10,5 - 7,5 et 3 Hz: 1H); Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD,), SO d6, 8 en ppm): de 1,35 à 1,60 (mt : 4H); 1,73 (mt: 2H); de 1,95 à 2,15 (mt: 4H); 2,63 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 2,72 (dmf, J = 12 Hz: 2H); 3,14 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,92 (s: 3H); 4,12 (t, J = 5,5Hz: 2H); 5,04 de 7,20 à 7,30 (mt : 6H); 7,34 (d, J = 3 Hz : 1H); 7,45 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H); 7,97 12

(d, J = 9 Hz: 1H); 8,67 (s: 1H). 20

1-(2-Bromo-éthoxy)-2,5-difluorobenzène

de carbonate de potassium dans 200 cm² d'acétonitrile est chauffé pendant 18 heures à (40-65°C). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une Un mélange de 10 g de 2,5-difluorophénol, 40,5 cm³ de dibromo-1,2-éthane et 15,3 g 150 cm² d'éther de pétrole (40-65°C), filtré, lavé par 3 fois 30 cm² d'éther de pétrole pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; recueillant des fractions de 100 cm². Les fractions 29 à 88 sont réunies puis une température voisine de 75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec 4 fois 50 cm3 d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous diamètre 7 cm; hauteur: 49 cm), en éluant par de l'éther de pétrole (40-65°C) et en

25

3

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

278

concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. On obtient 13,5 g de 1-(2-bromoéthoxy)-2,5-difluorobenzène sous forme d'une huile fluide incolore. Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD,),SO d6, 8 en ppm): 3,85 (t large, J = 6 Hz: 2H); 4,44 (t large, J = 6 Hz: 2H); 6,82 (mt: 1H); 7,18 (ddd, J = 9 - 7 et 3 Hz: 1H); 7,29 (ddd, J = 11 - 9 et 5 Hz: 1H).

Le chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4carboxylate de benzyle a éte préparé dans l'exemple 13.

Exemple 17

Dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolln-4-yi)-propyl]-1-[2-

(2,3-difluorophénoxy)-éthyl]-pípéridin-4-carboxylique ទ

difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle dans 50 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5 N est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'acétone puis agité pendant 1 heure à une température voisine de 20°C. Le mélange est filtré, lavé avec 3 fois 15 cm3 d'acétone puis séché au dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,9 g de dichlorhydrate d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3-difluorophénoxy)-Un melange de 1 g de 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3ethyl]-pipéridin-4-carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant à 259°C.

15

20

2,97 (mt: 2H); 3,22 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); de 3,45 à 3,60 (mt: 4H); 3,98 (s: 1,73 (mt: 2H); 1,81 (t trés large, J = 14 Hz: 2H); 2,20 (d large, J = 14 Hz: 2H); Spectre de R.M.N. 1H (400 MHz, (CD3), SO d6, 8 en ppm) : de 1,45 à 1,65 (mt : 2H);

3H); 4,54 (t, J = 5 Hz: 2H); 7,09 (mt: 2H); 7,20 (mt: 1H); 7,42 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,48 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,99 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,72 (s: 1H); 10,70 mf: 1H); de 12,40 à 13,30 (mf étalé: 1H). 22

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3-diffuorophénoxy)éthylj-pípéridin-4-carboxylate de benzyle

PCT/FR01/03559

279

Un mélange de 1,4 g de chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle, 0,82 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-2,3difluorobenzène, 0,6 g d'iodure de potassium et 2 g de carbonate de potassium dans
100 cm³ d'acétonitrile est chauffè pendant 18 heures à une température voisine de
75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une
température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec 3 fois 30 cm³
d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une
température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous
pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ;
diamètre 2,7 cm; hauteur : 32 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en rocueillant

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, 5 en ppm): de 1,35 å 1,55 (mt: 4H);
1,72 (mt: 2H); de 1,95 å 2,15 (mt: 4H); 2,64 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,72 (dmf, J = 12 Hz: 2H); 3,13 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,93 (s: 3H); 4,15 (t, J = 6 Hz: 2H); 5,04 (s: 2H); de 6,90 å 7,20 (mts: 3H); 7,25 (mt: 5H); 7,35 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,46 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,67 (s: 1H).

yl)-propyl]-1-[2-(2,3-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle

sous forme d'une huile épaisse jaune.

des fractions de 30 cm³. Les fractions 7 à 21 sont réunies puis concentrées à sec dans

2

les conditions de ci-dessus. On obtient 1,6 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-

20 1-(2-Bromo-éthoxy)-2,3-difluorobenzène

Un mélange de 10 g de 2,3-difluorophénol, 40,5 cm² de dibromo-1,2-éthane et 15,3 g de carbonate de potassium dans 200 cm² d'acétonitrile est chauffé pendant 48 heures à une température voisine de 75°C, sous agitation et sous atmosphere inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec 6 fois 30 cm² d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 7 cm; hauteur : 42 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm². Les fractions 4 à 10 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 5 cm; hauteur : 30 cm), en éluant par de l'éther de pétrole (40-65°C) et en recueillant des fractions de 100 cm². Les fractions 34 à 82 sont réunies puis

22

39

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

280

concentrées à sec selon les conditions ci-dessus. On obtient 13,6 g de 1-(2-bromoéthoxy)-2,3-difluorobenzène sous forme d'une huile fluide incolore. Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, 6 en ppm): 3,85 (t large, J = 6 Hz: 2H); 4,44 (t large, J = 6 Hz: 2H); 6,82 (mt: 1H); 7,18 (ddd, J = 9 - 7 et 3 Hz: 1H); 7,29 (ddd, J = 11 - 9 et 5 Hz: 1H).

Le chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle a éte préparé dans l'exemple 13.

Exemple 18

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-thiazol-2-thloéthyl)pipéridin-4-carboxylique.

2

Un métange de 0,3 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl}-1-(2-thiazol-2-thioéthyl)-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 6 cm² d'acide chlorhydrique aqueux 5 N est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 6 heures. Après refroidissement et 16 heures d'agitation à

15

une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 10 cm² de dichlorométhane à 10 % de méthanol puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µ; diamètre 2,5 cm; hauteur : 30 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-armoniaque (89/10/1 en volumes). Les fractions 18 à 41 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. Le résidu obtenu est repris par 5 cm² d'éther isopropylique, filtré et séché au dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,24 g d'acide 443-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-thiazol-2-

20

thioéthyl)-pipéridin-4-carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant 200°C.

25

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₁₎SO d6, 8 en ppm): 1,34 (mt: 2H); 1,55 (mt: 2H); 1,69 (mt: 2H); 1,69 (mt: 2H); 1,69 (mt: 2H); 2Hz; 2H); 2,67 (dmf, J = 12 Hz: 2H); 3,17 (t large, J = 6 Hz: 2H); de 3,20 à 3,50 (mt: 2H); 3,96

(8:3H); 7,38 (8 large:1H); 7,45 (dd large, J=9 et 2,5 Hz:1H); 7,63 (d, J=3 Hz:

ဓ္က

PCT/FR01/03559

281

IH); 7,71 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s: 1H); de 11,90 à 12,55 (mf très étalé: 1H).

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-thiazol-2-thioéthyl)pipéridin-4-carboxylate d'éthyle

une température voisine de 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 0,28 g de potassium. Après chaustage pendant 20 heures à une température voisine de 80°C, le chloroethyl]-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 50 cm³ d'acétonitrile on ajoute à 2 mercaptothiazole et 0,33 g de carbonate de potassium et 0,39 g d'iodure de A une solution de 0,9 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-'n

chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de mélange réactionnel est refroidi à environ 20°C, filtré, concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est purifié par silice (granulométrie 40-60 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 35 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions contenant le produit sont réunies puis purifié par 2

chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de acétate d'éthyle-cyclohexane (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 23 à 40 sont réunies puis concentrées à sec comme precedemment. On obtient 0,75 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-thiazol-2-thioéthyl)pipéridin-4-carboxylate d'éthyle. 15 2

Hz: 2H); 2,68 (d large, J = 12 Hz: 2H); 3,17 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); de 3,25 à 3,40 (mt: 2H); 3,97 (8: 3H); 4,00 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,38 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,46 Spectre RMN: ¹H (300 MHz, (CD₃), SO d6, d en ppm): 1,05 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,38 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,63 (d, J = 3,5 Hz : 1H); 7,71 (d, J = 3,5 Hz : 1H); 7,96 (mt: 2H); 1,52 (mt: 2H); 1,68 (mt: 2H); de 1,90 à 2,05 (mt: 4H); 2,59 (t, J = 7 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s: 1H). 23

4-13-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-chloroéthyl]pipéridin-4carboxylate d'éthyle

hydroxyéthyl]pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 40 cm3 de dichlorométhane, on ajoute sous agitation, à une température voisine de 20°C, 1,21 cm3 de chlorure de A une solution de 1,8 g de 4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-9

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

potassium. La phase organique est lavée par 25 cm3 d'eau puis par 25 cm3 d'une concentrés sous pression réduire (1 kPa) à une température voisine de 50°C. On réactionnel est concentré sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est repris par 50 cm3 d'eau et 50 cm3 d'acétate d'éthyle sous vive agitation à une température voisine de 20°C puis on ajoute 10 g de carbonate de solution saturée de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, obtient 1,8 g de 4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-chloroéthyl] hionyle. Après 48 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange pipéridin-4-carboxylate d'éthyle. Spectre infra rouge (CCL,): 2957; 1726; 1622; 1503; 1230; 1116; 1029 et 833 cm⁻¹ 2

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyqulnolin-4-yl)propyl]-1-[2-bydroxyéthyl]pipéridin-4carboxylate d'éthyle A une solution de 1,17 cm3 de 2 iodoéthanol dans 80 cm3 d'acétonitrile, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 3,9 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridin-4-carboxylate d'éthyle et 2,07 g de carbonate de potassium. Après chauffage pendant 23 heures à une Après chauffage pendant 40 heures à une température voisine de 80°C le mélange température voisine de 80°C, on ajoute 1,17 cm3 de 2 iodoéthanol supplémentaire. réactionnel est refroidi à environ 20°C, filtré, concentré sous pression réduite (1 kPa) 13 20

40-60 µ; diamètre 4 cm; hauteur 60 cm), en éluant par un mélange de sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie fractions de 50 cm3. Les fractions 14 à 17 sont réunies puis concentrées comme à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (89/10/1 en volumes) et en recueillant des precedemment. On obtient 1,9 g de 4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]. 1-[2-hydroxyéthy]]pipéridin-4-carboxylate d'éthyle. 25

Spectre infra-rouge (CCI₄): 2439; 2952; 1726; 1622; 1503; 1230; 1116; 1029 et

PCT/FR01/03559

283

Exemple 19

Dichlorbydrate de 4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]-1-[2-cyclopentylthio-éthyl]-piperidin-4-yl]méthanol

(cyclopentylthio)-éthyle, 0,22 g d'iodure de potassium et 0,9 g de carbonate de potassium dans 25 cm3 d'acétonitrile est chauffé sous agitation pendant 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une par 3 fois 20 cm3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3 cm; hauteur : 18 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). Les conditions ci-dessus. Le résidu obtenu est repris dans 5 cm3 d'acétone puis acidifié avec 3 cm3 d'une solution d'acide chlorhydrique N dans l'éther diéthylique. La température voisine de 20°C pendant 3 heures, filtrée, lavée par de l'éther diéthylique une température voisine de 75°C. Après refroidissement à une température voisine de température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 20 cm³ d'eau puis extrait sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec comme ci-dessus. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une fractions contenant le produit attendu sont réunies puis concentrées à à sec dans les suspension obtenue est diluée avec 20 cm3 d'ether diéthylique, agitée à une puis séché au dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de dichlorhydrate de 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-Un mélange de 0,6 g Dichlorhydrate de {4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-[2-cyclopentylthio-éthyl}-piperidin-4-yl]méthanol 0,24 g sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 120°C. (R,S)-hydroxy-propyl]-piperidin-4-yl}méthanol,

2

2

9

- Spectre de R.M.N.¹H (400 MHz, (CD₁)₂SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CD₂COOD d4 à une température de 373K, 6 en ppm): de 1,20 à 2,15 (mt: 16H);
 2,93 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); de 3,10 à 3,30 (mt: 7H); 3,33 (s large: 2H); 3,91 (s: 3H); 5,49 (mt: 1H); 7,41 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,22 (d, J = 3 Hz: 1H); 8,60 (s: 1H).
- 30 Dichlorhydrate de {4-{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolln-4-yl}-3-(R,S)-hydroxy-propyl}-piperidin-4-yl}méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

284

Un mélange de 1,5 g de 4-(terr-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl}-pipéridin-1-carboxylate de terr-butyle dans 6,5 cm² d'acide chlorhydrique 5 N en solution dans le dioxanne et 30 cm² de dioxanne est agité à une température voisine de 20°C pendant 17 heures. On ajoute au mélange réactionnel 100 cm² d'éther diéthylique. On filtre le précipité formé pour obtenir 1,24 g de dichlorhydrate de {4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl}-piperidin-4-yl}-méthanol sous forme d'un solide jaune pâle.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): de 1,20 å 2,10 (mt: 8H); de 2,85 à 3,10 (mt: 4H); 3,26 (s large: 2H); 3,91 (s: 3H); 5,45 (mt: 1H); 7,47 (dd, 10 J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,98 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,23 (d, J = 3 Hz: 1H); de 8,60 å 8,80 (mf: 2H); 8,69 (s: 1H).

4-(tert-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-pipéridin-1-carboxylate de tert-butyle

Une solution de 5,26 g de 4-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)4-{13-(3-chloro-6-1) méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl}-pipéridin-1-carboxylate de terr-butyle dans 300 cm² de diméthylsulfoxyde et de 75 cm³ de terr-butanol est agité sous atmosphère saturée en oxygène à une température voisine de 20°C. Après 5 minutes une solution de 2,1 g de terr-butylate de potassium dans 30 cm³ de terr-butanol est ajoutée au mélange réactionnel. Après 1 heure et demie de barbotage d'oxygène le mélange réactionnel cst versé délicatement sur un mélange de 300 g de glace, 300 cm³ d'eau et 1,1 cm³ d'acide acétique. La phaso aqueuse est extraite avec 3 fois 300 cm³ de

- est versé délicatement sur un mélange de 300 g de glace, 300 cm³ d'eau et 1,1 cm³ d'acide acétique. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 300 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 2 fois 300 cm³ d'eau, séchées sur du sulfate de magnésium puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 4 cm; hauteur : 27 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. On obtient 3,4 g de 4-(terr-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-4-[3-chloro-6-
- On obtient 3,4 g de 4-(terr-buryl-amenyi-sitanyioxymeuryl)-4-13-(3-rinoro-o-30 méthoxy-quinolin-4-yl)-3-hydroxy-propyl]-pipéridin-1-carboxylate de terr-butyle sous forme d'une meringue blanche.

Spectre de masse : El m/z=578

m/z=521 C₂₆H₃₃ClN₂O₅

465 C2H30CIN2O,SI

PCT/FR01/03559

285

m/z=421 C₁₁H₃₀ClN₂O₃Si' pic de base m/z=57 C₄H₄ . DCI m/z=579 MH' . m/z=523 C₂₆H₄₀ClN₂O₃Si'

4-(terr-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-4-{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4yf)-propyl]-pipéridin-1-carboxylate de *tert*-butyle

butyldiméthylsilyl, 0,17 cm3 de triéthylamine et 0,04 g de diméthyl-amino-pyridine butyldiméthylsilyl, 0,04 g de diméthyl-amino-pyridine et 0,2 cm³ de triéthylamine. Le mélange réactionnel est repris par 20 cm3 d'eau. La phase aqueuse est extraite avec magnésium puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 2,5 cm; hauteur: 15 cm), en èluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis hydroxyméthyl-piperidin-1-carboxylate de tert-butyle, 0,3 g de chlorure de tertdans 20 cm³ de dichlorométhane est agité sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C. Après 18 heures d'agitation on ajoute 0,3 g de chlorure de tert-2 fois 20 cm3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 2 fois 300 cm3 d'une solution saturés de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. On obtient 0,48 g de 4-(tert-butylmélange de 0,45 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-4 diméthyl-silanyloxyméthyl)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]pipéridin-1-carboxylate de tert-butyle sous forme d'une laque incolore. 5

13

20

9

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₂), SO d6, δ en ppm): -0,04 (s: 6H); 0,76 (s: 9H); 1,29 (mt: 4H); 1,39 (s: 9H); 1,58 (mt: 4H); 3,19 (mt: 2H); de 3,20 à 3,45 (mt: 6H); 3,95 (s: 3H); 7,41 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,45 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,95 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,67 (s: 1H).

52

4-13-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin 4-yl)-propyl] 4-hydroxyméthyl-piperidin-1carboxylate de *ter*r-butyle

30 A une solution de 12,3 g de 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propy]}-1-(terr-butyloxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 250 cm² de tétrahydrofurane on ajoute par petites portions sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de -20°C 1,05 g d'hydrure d'aluminium et de lithium. Après

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

286

2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange réactionnel à une température voisine de ·20°C 0,5 g d'hydrure d'aluminium et de lithium. Après 1 heure et demie le mélange réactionnel est refroid à 0°C puis est hydrolysé par une addition successive de 1,8 cm² d'eau, 1,3 cm² de soude 5N et

5 5,7 cm³ d'eau. Après 30 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C le mélange réactionnel est filtré puis lavé avec 400 cm³ d'acétate d'éthyle. Le filtrat est lavé avec 200 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 10,9 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-4-hydroxyméthyl-pipéridin-1-carboxylate de 1err-butyle.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, & en ppm): 1,23 (mt: 2H); 1,32 (mt: 2H); 1,39 (s: 9H); 1,58 (mt: 4H); de 3,10 à 3,40 (mt: 6H); 3,22 (d, J = 5 Hz: 2H); 3,96 (s: 3H); 4,50 (t, J = 5 Hz: 1H); 7,40 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,45 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s: 1H).

15 Le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(rert-butyloxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dans l'exemple 5.

Exemple 20

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthory-quinolin 4-yt)-3-(R.S)-fluoro-propyl]-1-(3phényl-propyl)-pipéridin 4-carboxylique 20 Un mélange de 0,5 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridin-4-carboxylate de méthyle dans 8 cm² d'acide chlorhydrique aqueux 5 N est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation pendant 6 heures. Après 18 heures d'agitation à une température voisine 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une

température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris avec 10 cm² de dichlorométhane, filtré. Le filtrat est concentré à sec comme ci-dessus, repris dans de l'éther disopropylique puis séché au dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 60 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-

une pression dezote de ou kra, sur une colonne de gel de since (granulomente 20-30 45 ; diamètre 2,5 cm; hauteur: 40 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (83/15/2). Les fractions 13 à 20 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. On obtient 0,24 g d'acide

PCT/FR01/03559

287

4-[(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-(3-phényl-propyl)pipéridin-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc fondant à 240°C.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm) : de 1,20 à 2,35 et de 2,40 à 2,70 (mts : 18H en totalité) ; 3,94 (s large : 3H) ; 6,36 (2 mts, J_{Hr} = 48 Hz : 1H) ; de 7,10 à 7,35 (mt : 5H) ; 7,52 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,57 (s large : 1H) ; 8,02 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 8,75 (s large : 1H) ; 8,02 (d

'n

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R.S)-fluoro-propyl|-1-(3-phénylpropyl)-pipéridin-4-carboxylate de méthyle

de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution hydroxy-propy]]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridin-4-carboxylate de méthyle dans 40 cm³ de dichlorométhane on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de -15°C 0,31 cm³ de trissuorure de diéthylaminosulfure. Après 3 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange réactionnel 0,31 cm³ de trifluorure de diéthylaminosulfure puis 20 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 3,5 cm; hauteur: 35 cm), en éluant réunies puis concentrées à sec selon les conditions ci-dessus. On obtient 0,5 g de 4-[3d'hydrogénocarbonate de sodium saturée. La phase aqueuse est extraite avec 20 cm3 par un mélange de dichlorométhane-méthanol (97/3). Les fractions 15 à 21 sont A une solution de 0,66 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl}-1-(3-phényl-propyl)pipéridin-4-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile brune. 9 15 20

25 Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, 8 en ppm) : de i,30 à 2,35 et de 2,50 à 2,80 (mis : 18H en totalité) ; 3,54 (s : 3H) ; 3,93 (s : 3H) ; 6,36 (ddd, J_{HP} = 48 - 8,5 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,19 (mt : 3H) ; 7,29 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,52 (mt : 2H) ; 8,04 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,75 (s large : 1H).

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-1-(3-phényl-30 propyl)-pipéridin-4-carboxylate de méthyle

Un mélange de 1 g de 4-{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-pipéridin-4-carboxylate de méthyle, 0,58 g de 1-bromo-3-phénylpropane et

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

000

0,53 g de carbonate de potassium dans 50 cm³ d'acteonitrile est chauffè pendant 22 heures à une température voisine de 75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec de l'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifiée par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 40 cm), en éluant par du dichlorométhane-méthanol (95/05). Les fractions 21 à 48 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,7 g 4-13-(3-chloro-6-

carboxylate de méthyle. Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm) : de 1,20 à 2,35 et de 2,45 à 2,75 (mis : 18H en totalité) ; 3,48 (s : 3H) ; 3,88 (s : 3H) ; 5,40 (mt : 1H) ; 6,07 (d, J = 4 Hz : 1H) ; de 7,20 à 7,25 (mt : 3H) ; 7,27 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,44 (dd, J = 9

méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridin-4-

ខ្ព

Le 4-{3-(3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl}-pipéridin-4carboxylate de méthyle a éte préparé dans l'exemple 49.

et 3 Hz: 1H); 9,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,14 (d, J = 3 Hz: 1H); 8,66 (s: 1H).

15

Exemple 21

On prépare le 4-[3-43-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-20 phénylamino)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle, sous forme d'huile jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂₎,SO d6, 6 en ppm): de 1,35 à 1,60 (mt : 4H); 1,74 (mt : 2H); de 1,95 à 2,10 (mt : 4H); 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H); de 2,60 à 2,75 (mt : 2H); 3,07 (mt : 2H); 3,15 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,94 (s : 3H); 5,05 (s : 2H); 6,05 (t large, J = 5 Hz : 1H); de 6,15 à 6,30 (mt : 3H); 7,27 (mt : 5H); 7,36 (d, J = 2,5 Hz : 1H); 7,79 (d, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,98 (d, J = 9 tz 2,5 Hz : 1H);

Acide-4-|3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl|-1-|2-(3,5-difluorophénylamino)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique

52

Un mélange de 0,73 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénylamino)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle dans 12 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5 N est porté à une température voisine de 100°C sous

agitation pendant 3,5 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange

PCT/FR01/03559

289

réactionnel est évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu d'évaporation obtenu est repris dans 50 cm³ d'acétone puis est concentré à sec dans les mêmes conditions que précédemment. La meringue obtenue est purifiée par chromatographie sous une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 2,5 cm; hauteur 38 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (12/3/0,5 en volumes). Les fractions 31 à 46 sont réunies puis concentrées à sec selon les mêmes conditions que ci-dessus. La poudre obtenue est séchée à l'étuve sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,28 g d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénylamino)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide rose blanc fondant à 210°C.

9

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₁₎,SO d6, 6 en ppm): 1,45 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); 1,56 (mt: 2H); 1,68 (mt: 2H); de 1,90 à 2,10 (mt: 4H); 2,41 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 2,66 (d large, J = 12 Hz: 2H); 3,08 (mt: 2H); 3,18 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,97 (s: 3H); 6,08 (t large, J = 4,5 Hz: 1H); de 6,15 à 6,30 (mt: 3H); 7,38 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,45 (d4, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s:

13

Exemple 22

4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyqulnolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thlen-3-

20 yl)thioéthylj-pipéridine-4-yl méthanol

Un mélange de 0,6 g de dichlorhydrate de (4-{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinollin-4-yl)} 3-(R,S)-hydroxy-propyl]-piperidin-4-yl]méthanol, 0,34 g de 2-(2-bromo-éthylthio)-thiophène, 0,95 g de carbonate de potassium et 0,23 g d'iodure de potassium dans 25 cm² d'acétonitrile est chauffè pendant 17 heures à une température voisine de 80°C, sous agitation et sous amosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué par 30 cm² d'eau puis extrait par 2 fois 30 cm² d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sous une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3 cm; hauteur 27 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (9317 en volumes). Les fractions contemant le produit sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. L'huile obtenue est

25

39

WO 02/40474 PCT/PR01/03559

000

acidifiée par 2 cm² d'éther chlorhydrique 1N, diluée par 20 cm² d'éther diéthylique et agitée pendant I heure à une température voisine de 20°C. Le solide est filre, lavé par de l'éther diéthylique puis séché à l'étuve sous pression réduite (10 kPa) à une température d'environ 40°C. On obtient 0,28 g de chlorhydrate du 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl}-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]-

pipéridine-4-yl méthanol sous forme d'un solide jaune fondant à 118°C en devenant pâteux.

'n

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₃SO d6, δ en ppm). Nous observons le mélange de deux diastéréoisomères dans les proportions aproximatives 50/50.

• de 1,35 à 2,10 (mt : 8H) ; de 2,85 à 3,60 (mt : 10H) ; 3,86 et 3,87 (2 s : 3H en totalité) ; 5,41 (mt : 1H) ; de 5,80 à 6,30 (mf étalé : 1H) ; 7,10 (mt : 1H) ; 7,29 (mt : 1H) ; 7,43 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,70 (mt : 1H) ; 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,19 (s large : 1H) ; 8,64 (s : 1H) ; 9,48 (mf : 1H).

Le dichlorhydrate de {4-[3-<3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-3-(R,S)-hydroxy15 propyl]-piperidin-4-yl}méthanol a été préparé dans l'exemple 19.

Exemple 23

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridine-4-carboxamide

A un mélange de 0,75 g d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1
(3-phényl-propyl)-pipéridine-4-carboxylique sous forme de sel de sodium dans
20 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 15,6 cm² d'une solution d'ammoniaque à 0,5 N
dans le dioxame, 0,26 g de 1-hydroxybenzotriazole hydrate, 0,75 g de 1-[3(diméthylamino)-propyl]-3-éthylcarbodiimide hydrochloride et 0,55 cm³ de
triéthylamine . La suspension obtenue est agitée pendant 17 heures à une température
voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est dilué par 25 cm³ d'eau, agité puis
décanté. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 25 cm³ de dichlorométhane et les
extraits organiques sont réunis, lavés par 25 cm³ de saumure, séchés sur sulfate de
magnésium puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température
voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation obtenu est purifié par chromatographie sous
une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-

45 μ; diamètre 3 cm; hauteur 21 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-

PCT/FR01/03559

291

méthanol (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,22 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridine-4-carboxamide, sous forme d'un solide blanc fondant à 160°C.

- Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): 1,33 (t large, J = 12 Hz: 2H); 1,53 (mt: 2H); 1,67 (mt: 4H); 1,98 (mt: 4H); 2,20 (t, J = 7,5 Hz: 2H); de 2,40 à 2,60 (mt: 4H); 3,15 (t, J = 7,5 Hz: 2H); 3,97 (s: 3H); 6,87 (s: 1H); 7,10 (s: 1H); 7,17 (mt: 1H); 7,20 (d large, J = 7,5 Hz: 2H); 7,27 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 7,37 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,45 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s: 1H).
- Le dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3phényl-propyl)-pipéridinc-4-carboxylique a été préparé dans l'exemple 4.

2

Exemple 24

Acide 4-[3-(3-chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yf)-propyl]-1-[2-(thiophène-2-

15 ylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique

A une solution de 1,47 g de 4-{3-(3-chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1[2-(thiophene-2-ylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 20 cm³ de dioxanne, on ajoute sous agitation et à une température voisine de 20°C, 26 cm³ de soude aqueuse 5N et 20 cm³ de méthanol, puis on porte l'ensemble à une température d'environ 70°C pendant 21 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; masse 60g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-armoniaque (12/3/0,5 en volumes). Les fractions 11 à 25 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 1,03 g d'acide 4-{3-chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-{2-(thiophène-2-ylthio)-éthyl}-pipéridine-4-carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant à 214°C.

20

25

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 1,27 (t très large, J = 12 30 Hz: 2H); de 1,45 à 1,75 (mt: 4H); de 1,85 à 2,10 (mt: 4H); 2,44 (mt: 2H); de 2,50 à 2,65 (mt: 2H); 2,89 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,13 (mt: 2H); 3,93 (s: 3H); 3,96

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

292

(s: 3H); 7,02 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz: 1H); 7,15 (dd, J = 3,5 et 1 Hz: 1H); 7,30 (s arge: 1H); 7,38 (s large: 1H); 7,58 (dd, J = 5,5 et 1 Hz: 1H); 8,58 (s: 1H).

4-[3-(3-Chioro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-propylj-1-[2-(thiophène-2-yithio)éthylj-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

pendant 23 heures à une température voisine de 20°C. La suspension est filtrée puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris par 50 cm³ d'acétate d'éthyle, lavé par 2 fois ci-dessus. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 4 cm) en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (95/2,5/2,5 en de potassium et 0,685 g d'iodure de potassium dans 50 cm³ d'acétonitrile est agité séché sur du sustate de magnésium, filtré, concentré à sec dans les conditions volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous Un mélange de 1,65 g de 4-[3-(3-chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-pipéridine-4carboxylate d'éthyle, 1,16 g de 2-(2-bromo-éthylthio)-thiophène, 1,63 g de carbonate 50 cm3 d'eau et par 40 cm3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,47 g de 4-[3-(3-chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thiophene-2-ylthio)-éthyl]pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile. 2 13

20 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₁₎;SO d6, δ cn ppm): 1,05 (t, J = 7 Hz: 3H);
1,37 (t large, J = 12 Hz: 2H); 1,52 (mt: 2H); de 1,60 à 1,75 (mt: 2H); de 1,85 à
2,05 (mt: 4H); 2,46 (mt: 2H); 2,61 (d large, J = 12 Hz: 2H); 2,91 (mt: 2H); 3,15
(t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,95 (s: 3H); 3,97 (s: 3H); 4,00 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,04
(dd, J = 5,5 et 3,5 Hz: 1H); 7,17 (dd, J = 3,5 et 1 Hz: 1H); 7,31 (s large: 1H); 7,70

25 (s large: 1H); 7,60 (dd, J = 5,5 et l Hz: 1H); 8,61 (s: 1H).

4-[3-(3-Chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

A un mélange de 2,05 g de 4-[3-(3-chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1- (tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 20 cm³ de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte 3 cm³ d'acide trifluoroacétique sous agitation et à une température voisine de 20°C. Au bout de 2 heures, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 20 cm³ d'eau et par 10 cm³ d'acétate d'éthyle puis extrait svec 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. La phase

PCT/FR01/03559

aqueuse est alcalinisée avec une solution aqueuse de soude aqueuse à 30 % jusqu'à ce que le pH soit environ de 10 puis extraite par 3 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec comme ci-dessus. On obtient 1,65 g de 4-[3-(3-chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile

Spectre de masse : El m/z=420 M* m/z=364 C₁₉H₃₁CINO₄* m/z=264 C₁₄H₁₅CINO₃* m/z=237 C₁₉H₁₁CINO₃* pic de base m/z=184 C₁₀H₁₁NO₂*

10 4-[3-(3-Chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(err-butyloxycarbonyl)pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

On refroidit à une température voisine de 0°C, 21 cm² d'une solution à 0,5 M de 9-borabicyclo-[3,3,1]-nonane et l'on ajoute goutte à goutte, sous agitation et sous atmosphère inerte, 2,61 g de 4-allyl-1-(terr-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 26 cm² de tétrahydrofurane en maintenant la température carboxylate d'éthyle dans 26 cm² de tétrahydrofurane en maintenant la température de noc

autospiere inerte, 2,01 g de 4-aujvi-1-(per-outyloxygaroony)-pipendine-4-carboxylate d'éthyle dans 26 cm² de tétrahydrofurane en maintenant la température aux environs de 0°C. Après l'addition, la température du mélange est ramenée à environ 20°C. La solution obtenue est agitée pendant encore 4 heures à cette température, puis l'on ajoute 37 cm² de dioxanne, 0,19 g de chlorure de palladium diphénylphosphino ferrocène, 3,05 g de 4-bromo-3-fluoro-6-méthoxy-quinoléine et 5,58 g de phosphate de potassium tribasique. Après 24,75 heures d'agitation à une température voisine de 60°C, le mélange réactionnel est refroidi au voisinage de 20°C, filtré puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 100 cm³ d'acétate d'éthyle et par 100 cm³ d'eau, décanté, puis par 100 cm³ d'une solution saturée de

chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée,

25

concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C.

L'huile obtenue est purifiée par chromatographie, sous pression d'argon de 50 kPa,

sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; volume 690 cm²), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (98/1/1 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec selon les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 2,16 g de 4-[3-(3-chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(terr-butyloxycarbonyl)pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'un gel jaune.

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

294

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂), SO d6, 6 en ppm): 1,06 (t, J = 7 Hz; 3H); de 1,25 à 1,45 (mt: 2H); 1,39 (s: 9H); 1,53 (mt: 2H); 1,69 (mt: 2H); 1,93 (d large, J = 13,5 Hz: 2H); 2,82 (mf: 2H); 3,14 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,69 (d large, J = 13,5 Hz: 2H); 3,94 (s: 3H); 3,97 (s: 3H); 4,03 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,31 (s

large: 1H); 7,40 (s large: 1H); 8,61 (s: 1H).

4-Bromo-3-chloro-6,7-diméthoxy-quinoléine

A une solution de 5,39 g de 3-chloro-4-hydroxy-6,7-diméthoxy-quinoléine dans 270 cm³ d'acétonitrile, on ajoute sous agitation et à une température voisine de 20°C, 19 g de triphénylphosphine dibromure. Le mélange réactionnel est chauffé aux environs de 80°C pendant 8,25 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, l'insoluble est filtré. On obtient 5,67 g de 4-bromo-3-chloro-6,7-diméthoxy-quinoléine, sous forme d'un solide gris.

2

Spectre de masse: DCI m/z=302 MH

3-Chloro-4-hydroxy-6,7-diméthoxy-quinoléine

ajoute sous agitation et à une température voisine de 20°C, 5,45 g de N-chlorosuccinimide. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 20°C, 5,45 g de N-chlorosuccinimide. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 50°C pendant 6 heures. Après refroidissement au voisinage de 20°C et agitation pendant 18 heures à cette même température, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Au résidu d'évaporation est ajoutée goutte à goutte 100 cm³ d'une solution d'hydrogénocarbonaite de sodium puis la suspension est agitée pendant 24 heures au voisinage de 20°C. L'insoluble est filtré puis séché à l'étuve sous pression réduite (20 Pa). On obtient 5,39 g de 3-chloro-4-hydroxy-6,7-diméthoxy-quinoléine, sous forme d'un solide vert foncé.

Spectre de masse: DCI m/z=240 MH*

6,7-Diméthoxy-4-hydroxy-quinoléine

Un mélange de 9,24 g d'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-quinoline-3-carboxylique dans 185 cm² de diphényléther est porté, sous agitation mécanique, à une température 30 voisine de 250°C pendant 1,3 heures. Après refroidissement du mélange réactionnel aux environs de 20°C, on ajoute 100 cm² d'éther diisopropylique. La suspension est

PCT/FR01/03559

295

agitée pendant 8 heures, filtrée et le gâteau est lavé par 3 fois 100 cm³ d'éther diisopropylique. On obtient 7,96 g de 6,7-diméthoxy-quinolin-4-ol, sous forme d'un solide memors

Spectre infra rouge (KBr): 3242; 1605; 1548; 1500; 1273; 1239; 1220; 1075 et 822 5 cm⁻¹

Acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-quinoline-3-carboxylique

A un mélange de 21,1 g de 2-[(3,4-diméthoxy-phénylamino)-méthylène]-malonate de diéthyle dans 42 cm³ de nitrobenzène, on ajoute précautionneusement, sous agitation mécanique, 10,2 g de pentaoxyde de phosphore. Le mélange réactionnel est porté à une température voisine de 150°C pendant 4 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C et agitation pendant 18 heures à cette même température, on verse goutte à goutte 14 cm³ d'eau puis le mélange réactionnel est chauffé au voisinage de 110°C pendant 7 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on ajoute 42 cm³ d'acétate d'éthyle. La suspension est agitée dans ces conditions pendant 18 heures puis décantée, filtrée et le gâteau est lavé par 3 fois 40 cm³ d'acétate d'éthyle, 40 cm³ d'éthanol et 40 cm³ d'aeu. On obtient 9,25 g d'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-quinoline-3-carboxylique, sous forme d'un solide crème.

9

15

Spectre infra rouge (KBr): 2842; 1673; 1631; 1590; 1503; 1437; 1279; 1220; 1006;

20 2-[(3,4-Diméthoxy-phénylamino)-méthylènej-malonate de diéthyle

807; 586 et 357 cm⁻¹

Un mélange de 10 g de 3,4 diméthoxyaniline dans 13,2 cm³ d'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle est agité pendant 1,5 heures à une température voisine de 110°C. Après refroidissement au voisinage de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient 21,1 g de 2-[(3,4-diméthoxy-phénylamino)-méthylène]-malonate de diéthyle, sous forme d'un solide marron.

Spectre de masse: DCI m/z=324 MH⁺

25

La 4-allyl-1-(terr-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dans l'exemple 1.

30 Exemple 25

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

206

Monochlorhydrate de l'acide 4-{3-{3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-3-{R,S}hydroxy-propyl]-1-{2-{2,5-difluoro-phénylthlo}-éthyl}-pipéridine-4-arboxylique A une solution de 0,6 g de (R,S)-3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-9-(2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-2-oxa-9-aza-spiro[5.5]undecan-1-one dans 50 cm² de d'acétone, on ajoute sous agiation et à une température voisine de 20°C, 5 cm² de

a account, on ajoute sous aguation et a une temperature voisine de 20°C, 5 cm or soude aqueuse 5N. Au bout de 2 heures, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est trituré avec 10 cm² d'éther diéthylique, filtré et le gâteau est lavé par de l'éther diéthylique, puis séché à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 50°C. Le solide est repris par de l'eau et saidifié par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique IN jusqu'à ce que le pH soit égal à 3. On ajoute à une température voisine de 20°C du dichlorométhane avec une agitation assez forte puis le solide est filtré. On obtient 0,32 g de monochlorhydrayte de l'acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-{(R,S)-hydroxy-propyl]-1-{2-(2,5-difluoro-phenylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, 8 en ppm): de 1,30 à 2,35 (mt: 8H); 2,84 (mf: 2H); de 3,05 à 3,70 (mt: 6H); 3,90 (s large: 3H); 5,43 (mf: 1H); 6,16 (mf: 1H); 7,14 (mf: 1H); 7,33 (mf: 1H); 7,46 (mt: 2H); 7,96 (d large, J = 9 Hz: 1H); 8,16 (s large: 1H); 8,67 (s large: 1H); de 10,20 à 10,60 (mf étalé: 1H).

20 3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-9-[2-(2,5-difluoro-phénythlo)-éthyl]-2oxa-9-aza-spiro[5,5]undecan-1-one Un mélange de 1,75 g de dichlorhydrate de 4-[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)- (R,S)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,95 g de 2-(2-bromo-éthylthio)-1,4-difluoro-benzène, 0,62 g d'iodure de potassium et 3,11 g de carbonate de potassium dans 30 cm³ d'acétonitrile et 20 cm² de dimétylformamide est chauffé sous agitation pendant 18 heures à une température voisine de 85°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur célite puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par de l'eau et de l'éther diéthylique. La phase organique est

residu obtenu est repris par de l'eux et de l'ether diethylique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec comme ci-dessus. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange de diohlorométhane-méthanol (97,5/2,5 en volumes). Les fractions contenant

PCT/FR01/03559

297

le produit sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,6 g de 3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-9-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-2-oxa-9-aza-spiro[5,5]undecan-1-one.

Spectre de masse: El m/z=532 M° m/z=373 C₂₀H₂₂ClN₂O₃ pic de base

5 Le 2-(2-bromo-éthylthio)-1,4-difluoro-benzène a été préparé dans l'exemple 14.

La 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin 4-yl)-3-(R.S)-hydroxy-propyl]-pipéridine-4carboxylate de méthyle a été préparé dans l'exemple 49.

Exemple 26

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(3,5-10 difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique

2

5

25 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc cassé fondant à 205°C.

Spectre de R.M.N. 1 H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm) : de 1,20 1 H 1,70 (mt : 3H) ; de 1,80 1 2 240 (mt : 7H) ; de 2,30 1 2 2,80 (mt : 2H) ; 2,61 (t, 1 = 1 6 Hz : 2H) ; 3,92 (s : 3H) ; 4,17 (t, 1 = 1 6 Hz : 2H) ; 6,36 (d mt) 1 Hp = 48 Hz : 1H) ; de 6,65 1 8 6,85 (mt : 3H) ;

39

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

296

,,51 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,55 (s large : 1H) ; 8,02 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,74 (s : 1H)

4-[3-(3-Chioro-6-méthoxy-quinolin 4-yi)-3-(R.S)-fluoro-propyi]-1-(2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyi]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle

pendant 20 heures à cette même température. On ajoute 20 cm³ d'une solution magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle dans température voisine de -10°C, 0,4 cm² de trifluorure de diéthylaminosulfure. Après 25 cm3 de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 2 fois 25 cm3 d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 10 % (en poids), séchée sur sulfate de température voisine de 40°C. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sous 50 cm3 de dichlorométhane, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une 4 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange réactionnel 0,4 cm3 de trifluorure de diéthylaminosulfure puis le mélange est agité aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium saturée. La phase aqueuse est extraite avec une pression d'argon de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur: 35 cm), en éluant par un mélange de A une solution de 1,1 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-2 15

60 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur: 35 cm), en eluant par un melange de dichlorométhane-méthanol (97/3) et en recueillant des fractions de 35 cm². Les fractions 20 à 21 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,62 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile orangée.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₃): 2953; 1725; 1622; 1599; 1504; 1466; 1234; 1152; 1117 et 837 cm¹.

25

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl|-1-(2-(3,5difluoro-phénoxy)-éthyl|-pipéridine-4-carboxylate de méthyle A un mélange de 1,1 g de 3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-9-[2-(3,5-difluorophénoxy)-éthyl]-2-oxa-9-aza-spiro[5.5]undecan-1-one dans 20 cm³ de méthanol 30 refroidi à -20°C, sous agitation et atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte 0,47 cm³ de chlorure de thionyle puis l'ensemble est agité pendant 24 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par

PCT/FR01/03559

299

organique est séparée, lavée par 3 fois 15 cm3 d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 10 % (en poids). Après séchage sur sulfate de magnésium, puis filtration, la solution organique est concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une 30 cm3 d'acétate d'éthyle et par 15 cm3 d'eau. Après addition de 5 g de carbonate de potassium et une agitation vive pendant 5 minutes, le mélange est décanté, la phase température voisine de 40°C. On obtient 1,12 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]pipéridine 4-carboxylate de méthyle, sous forme d'une laque brune.

'n

Spectre infra rouge (CCL,): 3615; 2952; 1732; 1622; 1600; 1466; 1233; 1154; 10 · 1117;841 et 671 cm1.

3-(3-Chloro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-9-[2-(3,5-difluoro-phenoxy)-ethyl]-2-oxa-9-aza-spiro[5.5]undecan-1-one

40°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions 9 à 20 sont réunies est porté à une température de 80°C, sous agitation et atmosphère d'argon pendant 20 heures. La suspension est filtrée, l'insoluble est lavé par de l'acétate d'éthyle puis 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 μ ; diamètre 3,5 cm ; hauteur: 38 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (97/4 en propyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle, 0,8 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-3,5distuoro-benzène et de 0,42 g de carbonate de potassium dans 45 cm³ d'acétonitrile le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 1,1 g de 3-(3-chloro-Un mélange de 1 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-9-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-2-oxa-9-aza-15

20

Spectre infra rouge (CCl₄): 2940; 1735; 1622; 1600; 1503; 1467; 1233; 1153; 1117;841 et 671 cm-1.

spiro[5.5]undocan-1-one.

25

4-[3-(3-chloro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-3-hydroxy-propyl]-piperidine-4carboxylate de méthyle a été préparé dans l'exemple 49. 2

Le 1-(2-bromoéthoxy)-3,5-distuorobenzène peut être obtenu par application de la méthode décrite dans l'exemple 16. ဓ္က

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

300

Exemple 27

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)éthyi]-pipéridine-4-carboxamide

dichlorométhane, on ajoute, sous agitation et atmosphère inerte, 13,4 cm³ d'une hydrate), 0,64 g de (1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide hydrochloride) A un mélange de 0,69 g d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1solution d'ammoniaque à 0,5 N dans le dioxanne, 0,229 g de (1-hydroxybenzotriazole Ē [2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique dans 30 S

et 0,46 cm3 de triéthylamine .La suspension obtenue est agitée pendant 17 heures à

chlorure de sodium saturée, séchés sur sulfate de magnésium puis concentrés à sec une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est dilué par 50 cm³ d'eau, agité puis décanté. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 25 cm² de dichlorométhane et les extraits organiques sont réunis, lavés par 25 cm3 d'une solution aqueuse de sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le solide est repris par 20 cm3 d'ether diisopropylique, agité puis filtré. On obtient 0,52 g de 4-[3-(3chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-2 12

Hz: 2H); 1,54 (mt: 2H); 1,66 (mt: 2H); 2,02 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 2,12 (t Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃), SO d6, 8 en ppm): 1,34 (t large, J = 12,5 large, J = 11 Hz: 2H); de 2,55 à 2,75 (mt: 4H); 3,16 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,97 (s:3H); 4,08 (t, J = 6 Hz: 2H); de 6,65 à 6,85 (mt:3H); 6,91 (s large: 1H); 7,15 (s large: 1H); 7,37 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,45 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (9: 1H).

20

pipéridine-4-carboxamide.

4-[3-(3-chloro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique a été préparé dans l'exemple 2.

Exemple 28

25

Sel de sodium de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyi]-1-(cinnamyi)-pipéridine-4-carboxylique Un melange de 0,72 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(cinnamyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 14 cm² de dioxanne, 14 cm² de ဓ္က

PCT/FR01/03559

301

méthanol et 14 cm² d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 20°C. Au bout de 2 heures, on ajoute à nouveau 14 cm² d'une solution aqueuse de soude 5N, puis une nouvelle fois 14 cm² au bout de 18 heures supplémentaires. Le méthange réactionnel est porté à une température voisine de 70°C pendant 21 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, la masse réactionnelle est concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 15 cm² d'eau distillée, filtré puis séché à l'air libre pendant 18 heures. On obtient 0,49 g de sel de sodium de l'acide

4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(cinnamyl)-pipéridine-4-10 carboxylique, sous forme d'un solide blanc fondant aux environs de 230°C. Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): 1,16 (t très large, J = 12 Hz: 2H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); de 1,95 à 2,20 (mt: 4H); de 2,45 à 2,60 (mt: 2H); 2,99 (d, J = 6,5 Hz: 2H); 3,14 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,99 (s: 3H); 6,28 (dt, J = 15,5 et 6,5 Hz: 1H); 6,48 (d, J = 15,5 Hz: 1H); 7,24 (t large, J = 7,5 Hz: 1H); 7,31 (t large, J = 7,5 Hz: 1H); 6,68 (dt. 1,19); 7,31 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 6,60 (mt: 4H); 7,95 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s: 1H).

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(clnnamyl)-pipéridine-4carboxylate d'éthyle

Un mélange de 1 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4carboxylate d'éthyle, 0,551 g de bromure de cinnamyle, 0,42 g d'iodure de potassium et 1,05 g de carbonate de potassium dans 20 cm² d'acétonitrile est agité pendant 18,5 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est filtré et l'insoluble est rincé par 20 cm³ d'acétonitrile et par 2 fois 30 cm³ de dichlorométhane. Le filtrat est séché sur du sulfate de magnésium, filtré puis concentré à sec sous

pression reduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 μ; diamètre 2,5 cm; masse 35 g), en étuant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) puis par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de cyclohexant le produit sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions décrites précédemment. On obtient 0,72 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-allyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile visqueuse orange.

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

305

Spectre de masse: El m/z=506 M⁺

m/z=415 C₂₃H₂₁ClN₂O₃* m/z=300 C₁₉H₂₈NO₃*

m/z=300 C₁₉H₂₆NO₂* m/z=117 C₉H₄* pic de base Le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé sous forme de monochlorydrate dans l'exemple 5.

Exemple 29

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin 4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-acétique

10 Un mélange de 0,18 g de l'ester méthylique de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-yl}-carboxylate dans 10 cm³ de dioxanne, 10 cm² de méthanol et 0,99 cm² d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 75°C pendant 17 heures.

Après refroidissement aux environs de 45°C, le mélange réactionnel est concentré à

- sec sous pression réduite progressive jusqu'à 9 kPa à une température voisine de 40°C. Le résidu pâteux est repris par 3 cm² de chloroforme-méthanol-armmoniaque (12/3/0,5 en volumes) puis la phase organique est purifiée par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 μ; diamètre 2 cm; masse 5 g), en éluant par un mélange de chloroformeméthanol-armmoniaque (12/3/0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine
- de 40°C et le produit est séché à l'étuve sous pression réduite (50 Pa) à une température voisine de 50°C. On obtient 0,15 g d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-acétique.

 Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₂),SO d6, 6 en ppm): 1,39 (mt: 2H); 1,50
 - 25 Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₂),SO d6, 6 en ppm): 1,39 (mt: 2H); 1,50 (mt: 2H); 1,61 (mt: 4H); 2,15 (9 large: 2H); de 2,30 à 2,60 (mt: 4H); 2,63 (t large, J = 5,5 Hz: 2H); 3,12 (mf: 2H); 3,94 (s: 3H); 4,06 (t large, J = 5,5 Hz: 2H); de 6,65 à 6,75 (mt: 3H); 7,36 (s large: 1H); 7,41 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,64 (s: 1H).
- . 30 {4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yi]-propyi]-1-12-(3,5-difluoro-phénoxy)éthyl]-pipéridine-4-yi]-acétate de méthyle

PCT/FR01/03559

303

benzène, 0,15 g d'iodure de potassium et 0,62 g de carbonate de potassium dans voisine de 45°C. Le résidu d'évaporation obtenu est dissous dans 12 cm³ de quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-yl}-acétate de Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur une organique est concentrée à sec sous pression réduite (2,4 kPa) à une température diméthylformamide puis purifié par injection de 4 fois 3 cm³ par chromatographie, sur Le résidu d'évaporation obtenu est repris par du dichlorométhane et séché à l'air libre pendant 48 heures puis séché à l'étuve sous pression réduite (10 kPa) à une Un melange de 0,35 g de {4-[3-(3-chloro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-propyl}pipéridine-4-yl}-acétate de méthyle, 0,318 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-3,5-difluoro-20 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. cartouche de silice (bond élut) puis rincé par 2 fois 2 cm3 d'acétonitrile. La phase une cartouche SCX de gel de silice (masse 1 g), en éluant par un gradient de méthanol pur à un mélange de méthanol ammoniacal 4N. Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous air comprimé à une température voisine de 45°C. température voisine de 50°C. On obtient 0,195 g de {4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-'n

20

12

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD,),SO d6, à une température de 353 K, 8 en ppm): de 1,45 à 2,70 (mt: 16H); 3,17 (mt: 2H); 3,51 (s: 3H); 3,96 (s: 3H); 4,24 (mf: 2H); de 6,60 à 6,70 (mt: 3H); 7,38 (s large: 1H); 7,42 (d large, J = 9 Hz: (H); 7,94 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,62 (s large: 1H).

20

(4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-yl}-acétate méthyle

23

chlorhydrique aqueux 12N (concentré à sec) est porté progressivement à une réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-yl}-acétique, sous forme d'un solide grisâtre Un mélange de 17 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-4cyanométhyl-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle dans 100 cm³ d'acide température voisine de 100°C sous agitation pendant 18 heures. Le mélange de 60°C. L'huile obtenue est reprise par de l'acétone et le précipité est filtré, lavé avec de l'acétone. On obtient 20,4 g de dichlorhydrate d'acide (4-[3-(3-chloro-6-méthoxyfondant à 181°C en collant. Le produit précédent est dissous dans 400 cm² de méthanol et 10 cm3 d'acide sulfurique concentré à sec, agité et chauffé au voisinage de 100°C pendant 1,5 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous

9

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

304

organiques sont réunis et purifiés par chromatographie sous pression d'argon de 50 par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par de l'eau, séchée kPa) à une température voisine de 40°C. La phase aqueuse est alcalinisée à pH 8 par séchée avec du sulfate de magnésium, et les extraits organiques sont concentrés à sec selon les conditions décrites précédemment. Tous les résidus d'évaporation kPa sur une colonne de gel de silice (granulométrie 2043 µ; masse 200 g), en éluant Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées à sec comme dans les 'hydrogénocarbonate de sodium, alcalinisée par du carbonate de potassium et extraite sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. L'huile obtenue est une solution aqueuse de soude SN et extraite par de l'acétate d'éthyle, décantée, lavée, par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes). conditions ci-dessus. On obtient 7,6 g de {4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}propyl]-pipéridine-4-yl}-acétlate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur reprise par 300 cm³ par de l'eau sous agitation, neutralisée par orangée. 9 12

m/z=184Mr. m/z=207 C₁₁H₁₀CINO* EI m/z=390 C₁₀H₁₈NO₂* spectre de masse:

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-4-cyanométhyl-plpéridine-1-

carboxylate de tert-butyle 20

cyanure de potassium dans 436 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffé sous agitation à une température voisine de 100°C pendant 48 heures puis est agité au voisinage de 100 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température méthanesulfonyloxyméthyl-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle et 15,1 g de la suspension est agitée pendant 1 heure à une température voisine de 20°C puis filtrée et le gâteau est lavé par 3 fois 200 cm³ d'eau puis séché à l'air libre. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 9 cm; hauteur 45 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions de 40 à propyl]-4-cyanométhyl-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle sous forme d'un solide Un mélange de 30,58 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-4-20°C pendant 24 heures. On verse 2000 cm³ d'eau glacée sur le mélange réactionnel, voisine de 45°C. On obtient 19,25 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-25 39

PCT/FR01/03559

305

Spectre infra rouge (KBr): 2968; 2924; 2235; 1684; 1622; 1505; 1414; 1230; 1166; 1151; 826 et 738 cm⁻¹.

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-y])-propyl]-4-méthanesulfonyloxyméthylpipéridine-1-carboxylate de terr-butyle

sous agitation et atmosphère inerte. On verse goutte à goutte le chlorure de On verse 200 cm3 d'eau sur la masse réactionnelle puis on ajoute une nouvelle fois 3000 cm3 d'eau. Les phases sont décantées et la phase aqueuse est extraite par dichlorométhane et de 12,9 cm³ de triéthylamine est refroidi au voisinage de 0°C, méthanesulfonyle préalablement dissous dans 125 cm³ de dichlorométhane puis le 200 cm³ de dichlorométhane. Les extraits organiques sont lavés par 300 cm³ d'une solution aqueuse de chlorure de sodium, séchés sur du sustate de sodium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 45°C. On obtient 30,6 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-4-méthanesulfonyloxyméthyl-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle, sous forme d'une huile de mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à une température voisine de 20°C. Un mélange de 24,8 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-4hydroxyméthyl-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle dans 400 cm3 2 12

m/z=507 MH⁺ Spectre de masse: DCI m/z=397 431-Cl

m/z=431 M-CH,SO,

m/z=375 431-tBu

m/z=331 431-BOC

Le 1-(2-bromoéthoxy)-3,5-difluorobenzene peut être obtenu par application de la méthode décrite dans l'exemple a été préparé dans l'exemple 16.

52

Le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-4-hydroxyméthyl-pipéridine-1carboxylate de terr-butyle a été préparé dans l'exemple 19.

Exemple 30

[4-[3-(3-chloro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-Aclde

phénoxy)-éthyi]-pípéridine-4-yi}-acétique

8

PCT/PR01/03559 WO 02/40474

difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-yl}-acétate de méthyle dans 10 cm³ de agité à une température voisine de 75°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux repris par 3 cm³ de chloroforme-méthanol-ammoniaque (12/3/0,5 en volumes) puis la phase organique est purifiée par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 2 cm; masse 5 g), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (12/3/0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression reduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C et le produit est séché à l'étuve sous pression réduite (50 Pa) à une température voisine de 50°C. On obtient 0,27 g {4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluorodioxanne, 10 cm3 de méthanol et 1,91 cm3 d'une solution aqueuse de soude 5N est environs de 45°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite progressive jusqu'à 9 kPa à une température voisine de 40°C. Le résidu pâteux est Jn mélange de 0,35 g de {4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl}-1-[2-(2,5phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-yl}-acétique. ទ

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD,),SO d6, 8 en ppm): 1,39 (mt: 2H); 1,50 (mt: 2H); 1,60 (mt: 4H); 2,15 (s large: 2H); dc 2,30 à 2,60 (mt: 4H); 2,67 (t, J = 6 Hz: 2H); 3,12 (mf: 2H); 3,93 (8: 3H); 4,12 (t, J = 6 Hz: 2H); 6,72 (mt: 1H); 7,11 (mt:1H); 7,21 (mt:1H); 7,37 (s large:1H); 7,41 (d large, J = 9 Hz:1H); 7,93 (d,

12

J=9 Hz: 1H); 8,64 (8: 1H). 20

(4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)éthyl]-pipéridine-4-yl}-acétate de méthyle

benzène, 0,15 g d'iodure de potassium et 0,62 g de carbonate de potassium dans Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur une cartouche de silice (bond élut) puis rincé par 2 fois 2 cm3 d'acétonitrile. La phase organique est concentrée à sec sous pression réduite (2,4 kPa) à une température pipéridine-4-yl}-acétate de méthyle, 0,32 g de 2-(2-bromo-éthoxy)-1,4-difluoro-20 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. voisine de 45°C. Le résidu d'évaporation obtenu est dissous dans 12 cm³ de diméthylformamide puis purifié par injection de 4 fois 3 cm³ par chromatographie sur une cartouche SCX de gel de silice (masse 1 g), en éluant par un gradient de méthanol Un mélange de 0,35 g de {4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]pur à un mélange de méthanol ammoniacal 4N. Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous air comprimé à une température voisine de 45°C. . 52 38

PCT/FR01/03559

307

Le résidu d'évaporation obtenu est repris par du dichlorométhane et séché à l'air libre pendant 48 heures puis séché à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 50°C. On obtient 0,38 g de {4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-yl}-acétate de méthyle.

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₂)₁SO d6, δ en ppm): de 1,30 à 1,65 (mt: 8H); 2,25 (s large: 2H); de 2,30 à 2,60 (mt: 4H); 2,69 (mt: 2H); 3,14 (mt: 2H); 3,47 (s large: 3H); 3,95 (s large: 3H); 4,12 (mt: 2H); 6,72 (mt: 1H); 7,11 (mt: 1H); 7,21 (mt: 1H); 7,24 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,24 (d large, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s large: 1H).

Le 2-(2-bromo-éthoxy)-1,4-difluoro-benzène a été préparé dans l'exemple 16.

2

Le {4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-pipéridine-4-yl}-acétate d méthyle a été préparé dans l'exemple 29.

Exemple 31

15 Acide 1-(2-cyclopentylthio-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylique

3 cm³ de méthanol et 2,4 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ : masse 10 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (13/3/0,5). Les fractions contenant un précipité sont réunies, filtrées puis lavées par du méthanol. Le solide obtenu est recristallisé par 15 cm3 de méthanol bouillant, refroidi, filtré, lavé par du méthanol, séché à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) au voisinage de 20°C. Les jus de filtration sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Les Un mélange de 0,4 g de 1-(2-cyclopentylthio-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne. ဓ္က

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

308

jus une fois concentrés à sec et le solide obtenu précédemment sont réunis et l'on obtient 0,179 g d'acide 1-(2-cyclopentylthio-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₂),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF,COOD, 6 en ppm): 1,41 (mt: 2H); de 1,50 å 1,75 (mt: 8H); de 1,90 å 2,05 (mt: 4H); 2,20 (d large, J = 14 Hz: 2H); de 2,75 å 2,90 (mt: 4H); de 3,10 å 3,25 (mt: 1H); 3,16 (t, J = 7 Hz: 2H); 3,29 (mt: 2H); 3,50 (d large, J = 14 Hz: 2H); 3,99 (s: 3H); 7,47 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,55 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 8,06 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,98 (s large: 1H).

10 4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate

4-carboxylate d'éthyle, 0,253 g de (2-chloro-éthylthio)-cyclopentane, 0,25 g d'iodure de potassium et 0,92 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est filtré puis rincé par 2 fois 3 cm³ d'acétonitrile. La phase organique est concentrée à sec sous pression réduite (2,4 kPa) à une température voisine de 45°C. Le résidu d'évaporation obtenu est dissous dans un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de de 5 à 14 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 10 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions température voisine de 40°C. On obtient 0,43 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-Un mélange de 0,5 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridinequinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle. 12 20 25

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₂),SO d6, 6 en ppm): 0,98 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,36 (mt: 4H); de 1,40 à 1,70 (mt: 8H); de 1,80 à 2,00 (mt: 6H); de 2,30 à 2,65 (mt: 6H); 3,02 (mt: 2H); 3,99 (mt: 1H); 3,92 (s: 3H); 3,94 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,31 (s large: 1H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s

30 large: 1H).

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dans l'exemplo 11.

PCT/FR01/03559

309

Exemple 32

Acide 1-(2-cyclohexyl-éthyl)-4-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]pipéridine-4-carboxylique

S

Un mélange de 0,2 g de 1-(2-cyclohexyl-éthyl)-4-{3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl}-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm² de dioxanne, 3 cm³ de méthanol et 1,2 cm² d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 22 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est évapore sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm² d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 10g), en éluant par un mélange ed dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (13/3/0,5). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,14 g d'acide 1-(2-cyclohexyl-éthyl)-4-(3-(1uoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

10

2

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₁);SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF,COOD, & cm ppm): de 0,80 à 1,00 (mt: 2H); de 1,05 à 1,35 (mt: 5H); de 1,40 à 1,75 (mt: 12H); 2,19 (d large, J = 14 Hz: 2H); 2,78 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); 3,07 (mt: 2H); 3,20 (t large, J = 6,5 Hz: 2H); 3,45 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 3,07 (3: 3H); 7,52 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,60 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 8,10 (d, J = 9 Hz: 1H); 9,10 (d, J = 2 Hz: 1H).

2

25 1-(2-Cyclohexyl-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]pipéridine-4-carboxylate d'éthyle Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,245 g de 1-bromo-2-cyclohexyléthane, 0,18 g d'iodure de potassium et 0,737 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le métange réactionnel concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice

30

WO 02/40474

PCT/PR01/03559

310

(bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,23 g de 1-(2-cyclohexyl-éthyl)-4/3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

S

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): 0,84 (mt: 2H); 0,98 (t, J = 7 Hz: 3H); de 1,00 à 2,65 (mt: 25H); 3,02 (mt: 2H); 3,93 (s: 3H); 3,95 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,31 (s large: 1H); 7,35 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz:

(H); 8,67 (s large: 1H).

10 Le 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dansl'exemple 11.

xemple 33

Acide-1-(2-cyclobexylthlo-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylique Un mélange de 0,3 g de 1-(2-cyclobexylthio-éthyl)-4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl}-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de méthanol et 1,7 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes)

20 de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 μ; masse 10g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (13/3/0,5). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,25 g d'acide 1-(2-cyclohexylthio-éthyl)-4-[3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

30 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₁),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF₁COOD, 6 en ppm): de 1,13 8 (mt: 5H); de 1,50 à 1,73 (mt: 8H); de 1,80 à

PCT/FR01/03559

311

2,05 (mt: 3H); 2,20 (d large, J= 14 Hz: 2H); de 2,65 à 2,90 (mt: 5H); 3,20 (f large, J= 7 Hz: 2H); 3,20 (d large, J= 12 Hz: 2H); 4,00 (s: 3H); 7,50 (d, J= 2,5 Hz: 1H); 7,59 (dd, J= 9 et 2,5 Hz: 1H); 8,09 (d, J= 9 Hz: 1H); 9,07 (d, J= 2,5 Hz: 1H).

5 1-(2-Cyclohexyithio-éthyi)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yi)-propyi]pipéridine-4-carboxylate d'éthyle Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,23 g de 2-chloroéthylthiocyclohexane, 0,18 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond étut; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g), en étuant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,32 g de 1-(2-cyclohexyl-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

2

15

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₁),SO d6, δ en ppm): 0,97 (t, J = 7 Hz: 3H); do 1,05 à 1,70 (mt: 14H); de 1,75 à 2,00 (mt: 6H); de 2,25 à 2,60 (mt: 6H); 2,62 (mt: 1H); 3,01 (mt: 2H); 3,91 (s: 3H); 3,94 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,30 (s large: 1H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s large: 1H).

20

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dansl'exemple II.

25 Exemple 34

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-propyl)pipéridine-4-carboxylique Un mélange de 0,1 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yi)-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm² de dioxanne, 3 cm² de 30 méthanol et 0,6 cm² d'une solution aqueuse de soude SN est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le

WO 02/40474

312

mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de

- silice (bond elut; granulométrie 70-200 µ; masse 10g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (13/3/0,5). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 Pa). On obtient 0,25 g d'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridine-4-
 - 10 fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phén carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₂),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF,COOD, δ en ppm): de 1,50 à 1,75 (mt : 6H); de 1,85 à 2,05 (mt : 2H); 2,19 (d large, J = 14 Hz : 2H); 2,60 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,81 (t large, J = 12,5 Hz : 2H); 3,07 (mt : 2H); 3,20 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,47 (d large, J = 12,5 Hz : 2H); 3,99 (s : 3H); de 7,15 à 7,35 (mt : 5H); 7,51 (d, J = 2,5 Hz : 1H); 7,59 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 8,10 (d, J = 9 Hz : 1H); 9,08 (d, J = 2 Hz : 1H).

15

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yf)-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

- 20 Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propy]]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,25 g de 1-bromo-3-phénylpropane, 0,181 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm² d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel concentré à sec sous pression réduite 25 (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par
- (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 μ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,1 g de 4-[3-(3-filuoro-6-méthoxy-quinollin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.
- Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm): 0,97 (t, J = 7 Hz; 3H); de 1,25 à 2,00 (mt: 12H); de 2,25 à 2,70 (mt: 6H); 3,01 (mt: 2H); 3,91 (s: 3H);

PCT/FR01/03559

3,94 (q large, J = 7 Hz: 2H); 7,15 (mt: 3H); 7,24 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 7,30 (s large: 1H); 7,36 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s large: 1H).

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dans l'exemple 11.

Exemple 35

s

Acide 1-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-4-[3-sfluoro-6-méthoxy-quinolin-4yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylique

méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm3 de dioxanne, 3 cm3 de méthanol et 1,4 cm3 d'une solution aqueuse de soude SN est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est Un mélange de 0,26 g de 1-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6 9

puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,3 g repris par 5 cm3 d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 µ ; masse 10 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (90/9/0,9 en volumes) contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une d'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc. 12

20

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₁),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF₃COOD, & en ppm): de 1,50 à 1,75 (mt: 6H); 2,21 (d large, J = 14 Hz: 2H); 2,89 J= 12,5 Hz: 2H); 3,99 (s: 3H); 7,14 (mt: 1H); 7,30 (t dédoublé, J = 9 et 5 Hz: 1H); 7,39 (mt: 1H); 7,47 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,54 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 8,07 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); 3,16 (mt: 2H); de 3,25 à 3,50 (mt: 4H); 3,54 (d large, (d, J = 9 Hz: 1H); 8,97 (d, J = 2 Hz: 1H).

52

1-[2-(2,5-Diffuoro-phénylthio)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinollin-4-yl)propyll-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

ഉ

WO 02/40474

PCT/PR01/03559

d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après Un melange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,324 g de 2-(2-bromo-éthylthio)-1,4-difluoro-benzène 0,181 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm

- pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel concentré à sec sous est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant température voisine de 40°C. On obtient 0,27 g de 1-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-2
- 2,35 à 2,70 (mt: 4H); 3,01 (mt: 2H); 3,07 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,91 (s: 3H); 3,94 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,00 (mt: 1H); 7,21 (mt: 1H); 7,26 (mt: 1H); 7,30 (s Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm): 0,97 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,31 (t large, J= 11 Hz: 2H); de 1,40 à 1,60 (mt: 4H); de 1,80 à 2, 00 (mt: 4H); de ethyl]-4-[3-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate 13

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dans l'exemple 11.

20

large: 1H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s large: 1H).

-(2-Bromo-éthylthio)-2,5-difluorobenzène a été préparé dans l'exemple 14.

Exemple 36

Acide 1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-qulnolln-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylique

- methoxy-quinolin-4-yl)-propyl}-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite Un melange de 0,38 g de 1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6dioxanne, 3 cm3 de méthanol et 2,1 cm3 d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est 25
- repris par 5 cm3 d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 cn 3

PCT/FR01/03559

315

par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (90/9/0,9 en volumes) puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,36 g d'ecide 1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthy]]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 µ ; masse 10 g), en éluant propyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

2H); de 1,50 à 1,70 (mt: 4H); 1,96 (d large, J = 13 Hz: 2H); 2,09 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); 2,64 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,70 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); 3,05 (t très large, J = 6,5 Hz: 2H); 3,96 (8: 3H); 4,13 (t, J = 6 Hz: 2H); 6,75 (mt: 1H); 7,14 (mt: 1H); 7,24 (mt: 1H); 7,34 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,41 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD,),SO d6, 8 en ppm): 1,32 (t large, J = 13 Hz : (d, J = 9 Hz: 1H); 8,69 (s large: 1H).

9

1-[2-(2,5-Difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyi]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle 15

4-carboxylate d'éthyle, 0,30 g de 2-(2-bromo-éthoxy)-1,4-difluoro-benzène, 0,181 g (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par (bond élut ; granulométrie 70-200 µ ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit Un mélange de 0,4 g de 4-{3-(3-shoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridineest agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de 1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-pipéridino-4-carboxylate d'éthyle. 20

25

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₃)₂SO d6, 8 en ppm): 0,97 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,36 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); de 1,40 à 1,60 (mt: 4H); de 1,80 à 2,10 (mt: 4H); 2,61 (t large, J = 5,5 Hz: 2H); 2,69 (d large, J = 11 Hz: 2H); 3,02 (mt: 2H); 3,92 (s:3H); 3,94 (q, J = 7 Hz: 2H); 4,09 (mt: 2H); 6,71 (mt: 1H); 7,10 (mt: 1H); 3

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

7,19 (mt: 1H); 7,29 (s large: 1H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s large: 1H). Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinofin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dansl'exemple 11.

Le 2-(2-bromo-éthoxy)-1,4-difluoro-benzène a été préparé dans l'exemple 16.

Exemple 37

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolln-4-y1)-propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)-éthylj-pipéridine-4-carboxylique Actde

dioxanne, 3 cm3 de méthanol et 2,3 cm3 d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 μ ; masse 10 g), en éluant contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à Un mélange de 0,42 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm3 de environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa'et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm3 d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,39 g par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (90/9/0,9 en volumes) 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophenoxy)-ethyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc. d'acide 10 12 20

2H); 2,64 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 2,70 (d large, J = 11 Hz: 2H); 3,04 (t très large, J = 6 I = 2,5 Hz: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,69 (s Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm) : 1,32 (t très large, J = 12,5 Hz: 2H); 1,60 (mt: 4H); 1,95 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 2,09 (t large, J = 11 Hz: Hz: 2H); 3,96 (9: 3H); 4,16 (t, J = 5,5 Hz: 2H); de 6,95 à 7,15 (mt: 2H); 7,34 (d, large: 1H). 25

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluoro-phénoxy)éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle 30

PCT/FR01/03559

4-carboxylate d'éthyle, 0,33 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-2,3,5-trifluoro-benzène, 0,181 g (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g; volume 25 cm³), en éluant par un mélange d'acétate d'éthylo-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,43 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridinequinolin.4-yl}-propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate

9

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 0,98 (t, J = 7 Hz: 3H); de 2,50 à 2,70 (mt : 4H); 3,02 (mt : 2H); 3,92 (s : 3H); 3,94 (q, J = 7 Hz : 2H); 4,14 1,34 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); de 1,45 à 1,60 (mt: 4H); de 1,85 à 2,10 (mt: 4H); (mt: 2H); 7,02 (mt: 2H); 7,30 (s large: 1H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (8 large: 1H).

13

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dansl'exemple 11. 20

Le 1-(2-bromo-éthoxy)-2,3,5-trifluoro-benzène a été préparé comme décrit dans

l'exemple 13.

Exemple 38

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-heptyl-pipéridine-4carboxylique Acide 25

à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange d'une solution aqueuse de soude SN est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et Un melange de 0,16 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-heptylpipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm² de dioxanne, 3 cm² de méthanol et 1 cm³ ဓ္က

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 10g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (13/3/0,5). Les fractions contenant le produit voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,07 g d'acide 4-[3-(3fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-heptyl-pipéridine-4-carboxylique sous la sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃), SO d6 avec ajout de quelques gouttes de 1,75 (mt: 8H); 2,19 (d large, J = 14 Hz: 2H); 2,78 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); 3,02 (mt: 2H); 3,19 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,45 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 4,00 (s: 3H); 7,50 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,58 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 8,09 (d, J = 9 Hz: CF₃COOD, 8 en ppm): 0,85 (t, J = 7 Hz: 3H); de 1,15 à 1,35 (mt: 8H); de 1,50 à 10

forme d'un solide blanc.

IH); 9,04 (d, J=2 Hz: 1H). 12 4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-heptyl-pipéridine-4carboxylate d'éthyle

4-carboxylate d'éthyle, 0,23 g de 1-bromoheptane, 0,18 g d'iodure de potassium et 0,737 g de carbonate de potassium dans 15 cm3 d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-

20

60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie 200 µ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (granulométrie 70obtient 0,2 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-heptyl-pipéridine-

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₁),SO d6, 8 en ppm): 0,84 (t, J = 7 Hz: 3H); 0,98 (t, J = 7 Hz : 3H); de 1,10 à 1,30 (mt : 8H); 1,33 (mt :4H) : de 1,40 à 1,60 (mt : 4H); 1,83 (t large, J = 11 Hz: 2H); 1,93 (d large, J = 13 Hz: 2H); 2,13 (mt: 2H); 30

4-carboxylate d'éthyle.

PCT/FR01/03559

319

de 2,35 à 2,55 (mt: 2H); 3,01 (mt: 2H); 3,89 (s: 3H); 3,94 (mt: 2H); 7,31 (s large: 1H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,67 (s large: 1H).

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11.

Exemple 39

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1 -(2-phénylthio-éthyl)pipéridine-4-carboxylique

9

Un mélange de 0,39 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phénylthio-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm² de dioxanne, 3 cm² de méthanol et 2,3 cm² d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm² d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifé par chromatographie atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 10 g), en éluant par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (70/9/0,9 en volumes) puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,3 g d'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phénylthio-éthyl)-pipéridine-4-carboxylique.sous la forme d'un solide blanc.

£

20

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₂SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF₃COOD, 6 en ppm) : de 1,50 å 1,75 (mt : 6H) ; 2,20 (d large, J = 14 Hz : 2H) ; 2,87 (t large, J = 13 Hz : 2H) ; 3,16 (mt : 2H) ; 3,41 (s : 4H) ; 3,53 (d large, J = 13 Hz : 2H) ; 4,00 (s : 3H) ; 7,25 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; de 7,30 å 7,45 (mt : 4H) ; 7,48 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,54 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 8,97 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,97 (d, J = 2 Hz : 1H).

25

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phényithio-éthyl)pipéridine-4-carbozylate d'éthyle

WO 02/40474

320

PCT/FR01/03559

Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridino-4-carboxylate d'éthyle, 0,28 g de 2-bromoéthylphénylsulfide, 0,181 g d'iodure de potassium e 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sœ sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 μ ; masse 12 g), en éluant par un mélange.d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sœ sous pression réduite (2 kPa) à une température

Spectre de R.M.N ¹H (500 MHz, (CD₃)₃SO d6, δ en ppm): 0,97 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,33 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); de 1,45 à 1,65 (mt: 4H); de 1,85 à 2,00 (mt: 4H); de 2,30 à 2,70 (mt: 4H); 3,01 (mt: 4H); 3,92 (s: 3H); 3,94 (mt: 2H); 7,15 (mt:

IH) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 5H) ; 7,37 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ;

8,66 (s large : 1H).

voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-

propyl]-1-(2-phénylthio-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11.

20 Exemple 40

Acide 4-13-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3-fluoro-phénytthio)-éthyl]-pipéridine-4-earboxylique

Un mélange de 0,2 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phényllhio-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm² de dioxanne, 3 cm² de méthanol et 1,1 cm² d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm² d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 cn volumes) puis est 30 purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 µ; masse 10 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (90/9/0,9 en volumes) puis par un mélange

PCT/FR01/03559

321

chloroforme-méthanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une. température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,18 g d'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3-fluoro-phénylthio)-éthyl]-

pipéridine-4-carboxylique.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₁),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF₃COOD, 6 en ppm): de 1,50 à 1,75 (mt: 6H); 2,20 (d large, J = 14 Hz: 2H); 2,89 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); 3,18 (mt: 2H); de 3,25 à 3,45 (mt: 4H); 3,54 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 3,99 (s: 3H); 7,05 (t dédoublé, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); de 7,15 à 7,30 (mt: 2H); 7,38 (mt: 1H); 7,48 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,55 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 8,08 (d, J = 9 Hz: 1H); 9,00 (d, J = 2 Hz: 1H).

9

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl|-1-(2-phénylthio-éthyl)pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

13

Un mélange de 0,4 g de 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl}-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,30 g de 3-fluoro-2-bromoéthylphénylsulfure, 0,18 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression d'argon atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obitent 0,22 g de 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phénylthio-éthyl)-pipéridine-4-arboxylate d'éthyle.

8

Spectre de R.M.N. IH (500 MHz, (CD)₃SO d6, δ en ppm): 0,98 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,33 (t large, J = 12 Hz: 2H); de 1,45 à 1,65 (mt: 4H); de 1,85 à 2,00 (mt: 4H); de 2,30 à 2,70 (mt: 4H); 3,02 (mt: 2H); 3,07 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 3,92 (s: 3H); 3,94 (q, J = 7 Hz: 2H); 6,94 (t large, J = 8,5 Hz: 1H); de 7,05 à 7,20 (mt: 2H); de 7,25 à 7,35 (mt: 2H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s large:

30

25

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11.

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

322

Le 3-fluoro-2-bromoéthylphénylsulfure a éte préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 14.

Exemple 41

Acide 1-{2-(3,4-difluoro-phénoxy)-éthyi|-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyi|-pipéridine-4-carboxylique Un mélange de 0,38 g de 1-{2-(3,4-difluoro-phénoxy)-éthyl}-4-{3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm² de dioxanne, 3 cm² de méthanol et 2,1 cm² d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux

auccessive de 30°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 cn volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 μ; masse 10 g), en éluant 15 par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (90/9/0,9 en volumes) puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,3 g d'acide 1-[2-(3,4-difluoro-phénoxy)-éthy]],4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-y])- propyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N 'H (400 MHz, (CD₁)₃SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF₃COOD, δ en ppm): de 1,50 à 1,75 (mt: 6H); 2,21 (d large, J = 14 Hz: 2H); 2,96 (t large, J = 13 Hz: 2H); 3,19 (t large, J = 6,5 Hz: 2H); de 3,50 à 3,65 (mt: 4H); 4,00 (s: 3H); 4,31 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 6,82 (mt: 1H); 7,11 (mt: 1H); 7,35 (mt: 1H); 7,50 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,57 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 8,09 (d, J = 9 Hz:

1H); 9,03 (d, J = 2 Hz: 1H).
1-[2-(3,4-Diffuoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-earboxylate d'éthyle

25

Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-30 4-carboxylate d'éthyle, 0,3 g de 4-(2-bromo-éthoxy)-1,2-difluoro-benzène, 0,18 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile

PCT/FR01/03559

323

chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite

- (bond élut ; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de 1-[2-(3,4-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle. s
- Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₃), SO d6, 8 en ppm): 0,98 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,36 (t large, J= 12 Hz: 2H); de 1,45 à 1,65 (mt: 4H); 1,93 (d large, J= 12 Hz: 2H); 2,00 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); de 2,40 à 2,70 (mt: 4H); 3,02 (mt: 2H); 3,92 7,25 à 7,35 (mt: 2H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s (8:3H); 3,94 (q, J=7 Hz:2H); 3,99 (mt:2H); 6,73 (mt:1H); 7,03 (mt:1H); de 2 13

4-(2-Bromo-éthoxy)-1,2-difluoro-benzène

Un mélange de 15 g de 3,4-difluorophénol, 23,5 g de carbonate de potassium et réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par (granulométrie 70-200 µ; diamètre 8 cm; masse 400 g), en éluant par de l'êther de voisine de 70°C pendant 18 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice pétrole 40-60°C. Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec 60 cm³ de 1,2-dibromoéthane dans 250 cm³ d'acétonitrile est agité à une température mélange réactionnel est filtré sur de la célite puis concentré à sec sous pression sous pression réduite (2 kPa) au voisinage de 40°C. On obtient 15,7 g de 4-(2-bromo-

20

Spectre infra-rouge (CCL):1609; 1516; 1264; 1253; 1215; 1206; 1162; 1019; 854 et 834 cm⁻¹.

éthoxy)-1,2-difluoro-benzène, sous forme d'une huile.

25

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)-propyl]-pipéridine 4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11.

Exemple 42

ဓ္က

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

324

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phénoxy-éthyl)pipéridine-4-carboxylique

voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un phénoxy-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm² de dioxanne, 3 cm² de méthanol et 2,4 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température Un mélange de 0,39 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-ស

purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 10g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (90/9/0,9 en volumes) puis par un mélange sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température chloroforme-méthanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions contenant le produit voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,33 g d'acide 4-[3-(3-2

mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est

fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phénoxy-éthyl)-pipéridine-4carboxylique sous la forme d'un solide blanc. 15

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD₃),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de 2H); 2,71 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); 3,05 (t large, J = 6,5 Hz: 2H); 3,97 (s: 3H); 4,03 (t, J = 6 Hz: 2H); de 6,85 à 7,00 (mt: 3H); 7,29 (t large, J = 8 Hz: 2H); 7,35 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (s CF,COOD, 8 en ppm): 1,36 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); de 1,50 à 1,70 (mt: 4H); 1,96 (d large, J = 12,5 Hz : 2H); 2,08 (t large, J = 11,5 Hz : 2H); 2,62 (t, J = 6 Hz : arge : 1H).

20

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phénoxy-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle 25

4-carboxylate d'éthyle, 0,26 g de 2-bromoéthylphényléther, 0,181 g d'iodure de potassium et 0,737 g de carbonate de potassium dans 15 cm3 d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridinechromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice

30

PCT/FR01/03559

325

(bond élui; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phénoxy-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

ທ

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₂)₃SO d6, 5 en ppm): 0,99 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,37 (mt: 2H); de 1,45 à 1,65 (mt: 4H); de 1,85 à 2,10 (mt: 4H); de 2,35 à 2,75 (mt: 4H); 3,03 (mt: 2H); 3,93 (s: 3H); 3,96 (q, J = 7 Hz: 2H); 4,02 (mt: 2H); 6,90 (mt: 3H); 7,26 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 7,32 (s large: 1H); 7,38 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,95 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s large: 1H).

Le 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl}-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11.

9

Exemple 43

Acide 4-(3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin 4-yl)-propyl]-1-[2-(3-fluoro-phénoxy)-15 éthyl]-pipéridine-4-carboxylique

Un mélange de 0,415 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3-fluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm² de dioxame, 3 cm² de méthanol et 2,4 cm² d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm² d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 µ; masse 10 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (77/5/19,5/3). Les fractions un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (77/5/19,5/3). Les fractions

contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On'obtient 0,34 g

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3-fluoro-phénoxy)-

éthyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

ဓ္ဌ

WO 02/40474

326

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF₃COOD, 8 en ppm): 1,34 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); de 1,50 à 1,70 (mt: 4H); 1,96 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 2,08 (t large, J = 11Hz: 2H); 2,63 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,70 (d large, J = 11 Hz: 2H); 3,05 (t large, J = 6,5 Hz: 2H); 3,97 (s: 3H); 4,06 (t, J = 6 Hz: 2H); de 6,70 à 6,90 (mt: 3H); de 7,25 à 7,40 (mt: 1H); 7,35 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (s large: 1H).

4-{3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl}-1-{2-(3-fluoro-phénoxy)-éthyl}pipéridine-4-carboxylate d'éthyle 10 Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine4-carboxylate d'éthyle, 0,281 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-3-fluoro-benzène, 0,181 g
d'iodure de potassium et 0,737 g de carbonate de potassium dans 15 cm³
d'acétonirile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g), en éluant par un mélange

d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,43 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3-fluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₁),SO d6, δ en ppm): 0,98 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,35 (t large, J = 12 Hz: 2H); de 1,45 à 1,65 (mt: 4H); 1,92 (d large, J = 12 Hz: 2H); 2,00 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); de 2,30 à 2,70 (mt: 4H); 3,02 (mt: 2H); 3,91 (s: 3H); 3,94 (q, J = 7 Hz: 2H); 4,01 (mt: 2H); de 6,65 à 6,80 (mt: 3H); de 7,20 à 7,30 (mt: 1H); 7,28 (s large: 1H); 7,36 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,96 (mt: 1H); 7,98 (s large: 1H); 7,96 (s large; 1H); 7,98 (s large: 1H); 7,96 (s large; 1H); 7,98 (s large; 1H); 7,96 (s large; 1H); 7,96 (s large; 1H); 7,98 (s large; 1H); 7,96 (s large; 1H); 7,96 (s large; 1H); 7,96 (s large; 1H); 7,98 (s large; 1H); 7,96 (s lar

25

1-(2-Bromo-éthoxy)-3-fluoro-benzène

IH); 8,65 (s large: 1H).

30 Un mélange de 8,6 g de 3-fluorophénol, 15,3 g de carbonate de potassium et 40,5 cm³ de 1,2-dibromoéthane dans 200 cm³ d'acétonitrile est agité, sous atmosphère inerte, à une température voisine de 70°C pendant 25 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, la suspension est filtrée, l'insoluble est rincé par 3 fois 50 cm³

PCT/FR01/03559

327

d'actronitrile puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'éther diéthylique puis filtré et les jus de filtration sont concentrés à sec comme dans les conditions précédentes. L'huile obtenue par évaporation est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 4,5 cm; hauteur 22 cm), en éluant par de l'éther de pétrole 40-60°C. Les fractions 8 à 60 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) au voisinage de 40°C. On obtient 7,67 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-3-fluoro-benzène.

10 Spectre infra-rouge (CCL₄): 1616; 1596; 1492; 1279; 1265; 1168; 1140;1025; 853; 834 et 679 cm⁻¹.

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11.

Exemple 44

15 Acide 1-{2-{2,6-difluoro-phénoxy}-éthyl}-4-{3-{3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-y}}propyl}-pipéridine-4-carboxylique

méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite repris par 5 cm3 d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,3 g dioxanne, 3 cm3 de méthanol et 2,2 cm3 d'une solution aqueuse de soude 5N est agité successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à Un mélange de 0,39 g de 1-[2-(2,6-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 µ ; masse 10 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (90/9/0,9 en volumes) d'acide 1-{2-(2,6-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-{3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}propyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc. ຂ 25

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

32B

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD)₃SO d6, 8 en ppm): 1,33 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); de 1,50 å 1,65 (mt: 4H); 1,91 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 2,05 (t large, J = 11,4 Hz: 2H); 2,60 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,63 (mt: 2H); 3,05 (mt: 2H); 3,97 (a: 3H); 4,16 (t, J = 6 Hz: 2H); de 7,05 å 7,20 (mt: 3H); 7,35 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,40 (dd, J = 9 tz,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (a large: 1H)

1-[2-(2,6-Difluoro-phénoxy)-éthylj-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

Un mélange de 0,4 g 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,304 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-3-fluoro-benzène, 0,181 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm² d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement

aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 μ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de 1-[2-(2,6-diffuoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3)-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

20 Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₂), SO d6, δ en ppm): 0,97 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,26 (t large, J = 125 Hz: 2H); de 1,40 à 1,60 (mt: 4H); 1,88 (d large, J = 12 Hz: 2H); 1,98 (t large, J = 11 Hz: 2H); de 2,30 à 2,65 (mt: 4H); 3,00 (mt: 2H); 3,92 (s: 3H); 3,94 (mt: 2H); 4,11 (mt: 2H); de 6,95 à 7,10 (mt: 3H); 7,30 (s large: 1H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s large: 1H).

25 Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11.

Le 1-(2-bromo-éthoxy)-3-fluoro-benzène a éte préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 15

Exemple 45

30 Acide 1-[2-(2,3-difluoro-phénoxy)-éthyi]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yi)propyi]-pipéridine-4-carboxylique

PCT/FR01/03559

329

Un mélange de 0,42 g de 1-[2-(2,3-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm² de dioxanne, 3 cm² de méthanol et 2,4 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduie successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 cn volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 10 g), en éluant par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,32 g d'acide 1-{2-(2,3-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-{3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

2

13

S

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 1,34 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); de 1,50 à 1,70 (mt: 4H); 1,96 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 2,09 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); 2,65 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,71 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); 3,05 (mt: 2H); 3,97 (s: 3H); 4,16 (t, J = 6 Hz: 2H); de 6,90 à 7,20 (mt: 3H); 7,34 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (s large: 1H).

15

1-{2-(2,3-Difluoro-phénoxy)-éthyl}-4-{3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

20

Un mélange de 0,4 g 4-[3-f]uoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl]-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,3 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-2,3-difluoro-benzène, 0,181 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm² d'acétonirile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,43 g de 1-[2-(2,3-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

330

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD_J),SO d6, δ en ppm): 0,99 (mt: 3H); 1,34 (mt: 2H); de 1,40 à 1,60 (mt: 4H); 1,93 (dt large, J = 12,5 Hz: 2H); de 1,95 à 2,10 (mt: 2H); de 2,45 à 2,70 (mt: 4H); 3,02 (mt: 2H); 3,93 (s: 3H); 3,95 (mt: 2H); 4,12 (mt: 2H); de 6,85 à 7,05 (mt: 2H); 7,09 (mt: 1H); 7,31 (s large: 1H); 7,37 (d

5 large, J = 9 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s large: 1H).

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11.

Le 1-(2-bromo-éthoxy)-2,3-difluoro-benzène a éte préparé dans l'exemple 17.

Exemple 46

10 Acide 4-(3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-(thien-2-yl)-thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

thioéthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 65 cm² de dioxanne, 65 cm² de supplémentaires. Après refroidissement aux environs de 20°C, la masse réactionnelle méthanol et 8 cm3 d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 20 heures. Il est ajouté 8 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N au mélange réactionnel qui est agité au voisinage de 70°C pendant 6 heures Le résidu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une solide blanc est repris par 60 cm³ d'éther diisopropylique et agité pendant 18 heures à colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 6 cm; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-anmoniaque (12/3/0,5 en volumes) concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le d'ether diisopropylique, essorée puis séchée sous pression réduite (10 kPa) aux environs de 50°C. On obtient 0,8 g d'acide 4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2est concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. et en recueillant des fractions de 100 cm3. Les fractions 8 à 24 sont réunies, une température voisine de 20°C. La suspension est filtrée, lavée par 3 fois 15 cm³ Un melange de 1,29 g de 4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thien-2-yl)-

2

25

30 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD_J),SO d6, δ en ppm): 1,27 (mt: 2H); 1,56 (mt: 4H); de 1,85 à 2,05 (mt: 4H); 2,44 (t large, J = 7 Hz: 2H); 2,57 (mt: 2H);

(thien-2-yl)-thioéthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc

PCT/FR01/03559

331

(dd, J = 3,5 et 1,5 Hz: 1H); 7,60 (dd, J = 5,5 et 1,5 Hz: 1H); 7,71 (t large, J = 7,5 Hz: 1H); 7,77 (t large, J = 7,5 Hz: 1H); 8,08 (d large, J = 7,5 Hz: 1H); 8,15 (d 2,90 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,06 (mf: 2H); 7,04 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H); 7,17 large, J = 7,5 Hz: 1H); 8,89 (d, J = 1,5 Hz: 1H).

4-[3-(3-Fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thlen-2-yl)-thloéthyl]-pipéridine-4carboxylate d'éthyle ທ

thiol, 2,8 g de carbonate de potassium et 0,75 g d'iodure de potassium dans 200 cm³ A un mélange de 1,8 g de monochlorhydrate 1-(2-chloro-éthyl)-4-[3-(3-fluoroquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,48 cm³ de thiophène-2-

- d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une d'acétonitrile anhydre est agité sous atmosphère inerte pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, la suspension est filtrée, lavée par 3 fois 30 cm³ d'acétonitrile puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 6 cm; hauteur 30 cm) en 25 à 52 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une cluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 50 cm². Les fractions 9
 - propyl]-1-[2-(thiophen-2-ylthio)-ethyl]-piperidine-4-carboxylate d'ethyle, sous forme température voisine de 40°C. On obtient 1,3 g de 4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)d'une huile visqueuse de couleur orangée. 51 2

1,34 (t très large, J = 13 Hz: 2H); 1,56 (mt: 4H); de 1,85 à 2,00 (mt: 4H); 2,45 (t large, J = 7 Hz; 2H); 2,59 (d large, J = 11,5 Hz; 2H); 2,90 (t large, J = 7 Hz; 2H); 3,07 (t large, J = 6,5 Hz : 2H); 3,95 (q, J = 7 Hz : 2H); 7,04 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H); 7,17 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz: 1H); 7,60 (dd, J = 5,5 et 1,5 Hz: 1H); 7,70 (t large, J=7,5 Hz:1H); 7,77 (t dédoublé, J=7,5 et 1,5 Hz:1H); 8,08 (d large, J=7,5 Hz: Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, 8 en ppm): 0,99 (t, J = 7 Hz: 3H); 1H); 8,13 (d large, J = 7,5 Hz: 1H); 8,89 (d, J = 1 Hz: 1H).

52

1-(2-chloro-éthyl)-4-{3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]pipéridine-4-carboxylate d'éthyle qe Chlorhydrate

éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 35 cm² de dichlorométhane, on ajoute sous agitation à une température voisine de 20°C, 1,2 cm³ de chlorure de thionyle dans 5 cm3 de dichlorométhane. Après 42 heures d'agitation à une température A une solution de 1,55 g de 4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-hydroxy-33

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

voisine de 40°C, séchée à l'étuve sous pression réduite (10 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient 1,8 g de monochlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-4-[3-(3de cyclohexane, concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température fluoro-quinolin-4-yl}-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'un voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (1,2 kPa) aux environs de 50°C. La meringue obtenue est reprise par 3 fois 100 cm3 solide de couleur crème. Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm): 1,03 (t, J = 7 Hz: 3H); de 1,45 à 2,10 (mt : 6H); 2,16 (d large, J = 14 Hz : 2H); de 2,70 à 3,00 (mt : 2H); 3,12 (mt: 2H); de 3,40 à 3,55 (mt: 4H); de 3,95 à 4,10 (mt: 4H); 7,72 (t large, J-7,5 Hz:1H); 7,79 (t large, J = 7,5 Hz:1H); 8,09 (d large, J = 7,5 Hz:1H); 8,18 (d large, J = 7,5 Hz: 1H); 8,92 (s large: 1H); de 10,10 à 10,35 (mf: 1H). 2

4-[3-(3-Fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-hydroxy-éthyl)-pipéridine-4carboxylate d'éthyle

carboxylate d'éthyle dans 100 cm³ d'acétonitrile anhydre on ajoute à une température voisine de 20°C, sous une vive agitation et atmosphère inerte, 1,14 cm² de 2-iodoéthanol et 1,9 g de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures au voisinage de 20°C, filtré, lavé par 3 fois 30 cm³ d'acétonitrile. A une solution de 4,4 g de 4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-15 20

de 50°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression (40/5/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm². Les fractions 8 à 12 Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 5 cm; hauteur 32 cm) en éluant par du dichlorométhano-méthanol-ammoniaque

sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température nydroxy-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile visqueuse voisine de 40°C. On obtient 3,5 g de 4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2de couleur orangée. 25

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm): 0,99 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,36 (mt: 2H); 1,57 (mt: 4H); de 1,85 à 2,05 (mt: 4H); 2,29 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 2,61 (d mt, J = 12 Hz : 2H); 3,08 (t large, J = 6 Hz : 2H); 3,45 (mt : 2H); 3,96 (q, J = 7 Hz: 2H); 4,3.1 (t, J = 5,5 Hz: 1H); 7,70 (t large, J=7,5 Hz: 1H); 7,77 (t 39

PCT/FR01/03559

333

dedouble, J = 7,5 et 1,5 Hz: 1H); 8,08 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz: 1H); 8,14 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz: 1H); 8,89 (d, J= 1 Hz: 1H).

4-[3-(3-Fluoro-quinolin-4-yi)-propyi]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, reprises avec du noir maintenue en-dessous de 30°C lors de l'addition. Après 18 heures d'agitation au pression réduite (2 kPa) et à une température voisine de 20°C. Le solide est repris par environs de 10 puis l'on extrait par 5 fois 100 cm3 d'éther diéthylique. Les phases végétal (3S), filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 150 cm³ de dioxanne anhydre, on ajoute précautionneusement 50 cm³ d'une solution de d'acide chlorhydrique dans le dioxanne à une concentration de 4 M et la température est lavée par 5 fois 50 cm³ d'éther diéthylique et le solide est séché au dessicateur sous 50 cm3 d'eau et l'on ajoute une solution de soude aqueuse 5N pour que le pH soit aux température voisine de 50°C. On obtient 4,7 g de 4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile visqueuse de A une solution de 8,7 g de 4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(tertvoisinage de 20°C, la suspension est diluée par 250 cm3 d'éther diéthylique, filtrée, couleur orangée. S

10

15

M* m/z=288 C₁,H₁,FNO₂* m/z=184 El m/z=344 C,H,NO, Spectre de masse:

pic de base m/z=161 C₁₀H₈FN*

20

4-[3-(3-Fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4carboxylate d'éthyle

d'une solution 0,5 M de 9-borabicyclo-[3,3,1]-nonane dans le tétrahydrofurane. Après l'addition, la température du mélange est ramenée aux environs de 20°C et l'on agite pendant 2 heures. On ajoute 14,8 g de 3-sluoro-4-iodo-quinoline dans 430 cm3 de tétrahydrofurane, 1,3 g de chlorure de palladium diphénylphosphino ferrocène, 29,8 g de phosphate de potassium tribasique. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé au voisinage de 70°C pendant 20 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, la masse réactionnelle est filtrée, lavée par 3 fois 100 cm3 de On refroidit, à une température voisine de -30°C, 17,7 g de 4-allyl-1-(terttétrahydrofuranne et 1'on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 135 cm³ dans d'éthyle butyloxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate 25 8

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

334

diéthylique, l'insoluble est lavé par 3 fois 100 cm² d'éther diéthylique et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. cétrahydrofurane. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris par 500 cm² d'éther

- L'huile obtenue est purifiée par chromatographie, sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 6 cm; hauteur 45 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes), et en recueillant des fractions de 120 cm³. Les fractions 30 à 76 sont réunies puis concentrées à sec selon les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 13,7 g de
- 4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur orangée. 2

EI m/z=444 M⁺ m/z=388 [M - tBu]⁺ m/z=343 [M -Spectre de masse:

m/z=288 C₁,H₁,FNO₂. m/z=184 C₁₀,H₁₈NO₂.

m/z=57 C,H,* m/z=161 C₁₀H₈FN*

3-Fluoro-4-todo-quinoline

15

76 cm³ d'une solution 1,6 M de butyllithium dans l'hexane en maintenant la 650 cm³ de tétrahydrofurane et l'on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte température aux environs de -70°C. Après une agitation de 20 minutes à une température voisine de -75°C on ajoute une solution de 11,9 g de 3-fluoro-quinoline dans 200 cm3 de tétrahydrofurane. La solution obtenue est agitée pendant encore 4 heures à -75°C, puis l'on ajoute une solution de 32,2 g d'iode bisublimé dans On refroidit, à une température voisine de -75°C, 17,3 cm³ de diisopropylamine dans 20

- 150 cm³ de tétrahydrofurane. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de -40°C, le mélange réactionnel est hydrolysé par 200 cm³ d'un mélange tétrahydrofurane-eau (90/10 en volumes) puis 200 cm3 d'une solution saturée de chlorure de sodium. Au voisinage de 20°C, le mélange est dilué par 300 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé par 2 fois 250 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée, concentrée à sec sous 25
- pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 10 cm; hauteur 30 cm), en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 45 à 80 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPs) à une température voisine 3

PCT/FR01/03559

335

de 40°C. On obtient 15,1 g de 3-fluoro-4-iodo-quinoline, sous forme d'un solide de couleur erème fondant à 110°C.

Spectre de masse: El m/z=273 M° pic de base m/z=146 [M-I]*

3-Fluoro-quinoline

precautionneusement sous une vive agitation, 23,5 g d'amino-3-quinoline, 12,1 g de nitrite de sodium dans 20 cm3 d'eau distillée et le mélange réactionnel est ainsi agité aqueuse est extraite par 5 fois 100 cm³ d'éther diéthylique et les phases organiques pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 13 g de A 100 cm³ d'acide tétrassuoroborique refroidi aux alentours de 0°C, il est ajouté tétrassuoroborique glacée, 50 cm³ d'éthanol glacée et 4 fois·30 cm³ d'éther diéthylique. Le solide est séché au dessicateur (2 kPa) au voisinage de 20°C puis repris dans 200 cm3 de toluêne et chauffé à une température voisine de 90°C pendant d'hydrogénocarbonate de sodium pour que le pH soit aux alentours de 8. La phase sont réunics, lavées par 2 fois 50 cm³ d'eau, séchées sur du sulfate de magnésium et (2 kPa) à une température voisine de 45°C. L'huile est reprise par 50 cm² d'un mélange éther de pétrole 40-60°C-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et l'insoluble est filtré, rincé par 2 fois 25 cm³ d'un mélange éther de pétrole 40-60°C-acétate fractions de 100 cm3. Les fractions 20 à 31 sont réunies puis concentrées à sec sous pendant 30 minutes. La suspension est filtrée, essorée, lavée par 3 fois 30 cm³ d'acide I heure et sous agitation. Après refroidissement aux environs de 20°C, la masse réactionnelle est décantée et l'huile insoluble est lavée par 3 fois 100 cm3 de toluène reprise dans 110 cm3 d'eau et l'on alcalinise par addition lente reprises avec du noir végétal (3S), filtrées, concentrées à sec sous pression réduite d'éthyle (90/10 en volumes), séché au dessicateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 5 cm; hauteur 45 cm), en éluant par un mélange ether de pétrole 40-60°C-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des 3-fluoro-quinoline, sous forme d'un liquide incolore. s 2 15 8 52 3

Spectre de masse : El m/z=147 M² pic de base m/z=127 [M – HF]* m/z=120 [M – HCN]*

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

336

Le 4-allyl-1-(tert-butoxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 1.

Exemple 47

On prépare le 4-{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl}-1-{2-(pyridin-2yloxy)-éthyl}-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile visqueuse incolore. Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂), SO d6, 8 en ppm): 1,04 (t, J = 7 Hz: 3H);
1,39 (t très large, J = 12 Hz: 2H); 1,51 (mt: 2H); 1,68 (mt: 2H); de 1,90 à 2,15
(mt: 4H); 2,60 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,70 (d large, J = 12 Hz: 2H); 3,16 (t large, J = 10 7,5 Hz: 2H); 3,35 (s: 3H); 3,99 (q, J = 7 Hz: 2H); 4,31 (t, J = 6 Hz: 2H); 6,78 (d, J = 8 Hz: 1H); 6,96 (dd large, J = 7,5 et 5 Hz: 1H); 7,43 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,45 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,69 (dd, J = 8 - 7,5 et 2 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,14 (dd large, J = 5 et 2 Hz: 1H); 8,67 (s: 1H).

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyi]-1-[2-(pyridin-2-yloxy)-15 éthyl]-pipéridine-4-carboxylique

5 cm3 de méthanol et 1 cm3 d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 1,5 cm; masse 20 g), en éluant par un mélange de contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à (pyridin-2-yloxy)-éthyl}-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 5 cm² de dioxanne, de 20°C, la masse réactionnelle est concentrée à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 60°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis purifié par dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes). Les fractions 4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc fondant aux environs de 70°C en température voisine de 70°C pendant 21 heures. Après refroidissement aux environs filtrée, lavée par 1 cm³ de méthanol et 2 cm³ d'éther diéthylique puis séchée à l'étuve sous pression réduite (10 kPa) aux environs de 50°C. On obtient 0,115 g d'acide 4-[3-Un mélange de 0,12 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2une température voisine de 40°C. La meringue est reprise par 2 cm² de méthanol, (3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(pyridin-2-yloxy)-éthyl]-pipéridine-

25

30

8

PCT/FR01/03559

337

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂)₂SO d6, δ en ppm) : de 1,20 à 1,80 (mt : 6H); 1,98 (d très large, J = 13,5 Hz : 2H); 2,09 (t très large, J = 11 Hz : 2H); 2,60 (t, J = 6 Hz : 2H); 2,67 (mt : 2H); 3,16 (mt : 2H); 3,98 (s : 3H); 4,32 (t, J = 6 Hz : 2H); 6,80 (d, J = 8 Hz : 1H); 6,96 (ddd, J = 7,5 - 5 et 1 Hz : 1H); 7,39 (s large : 1H); 7,45 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,70 (ddd, J = 8 - 7,5 et 2 Hz : 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,16 (dd large, J = 5 et 2 Hz : 1H); 8,67 (s : 1H).

Exemple 48

Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R.S)-fluoro-propyl}-1-{2-(2,5difluoro-phénylthio)-éthyl]-pipéridino-4-carboxylique

Un mélange de 0,07 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phényllthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de méthanol et 0,9 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est porté à une température voisine de 70°C pendant 4 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est chromatographié sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; masse 10 g), en éluant par un mélange dichlorométhaneméthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes). Les fractions 10 à 15 sont réunies puis concentrées à sec selon les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 0,04 g de d'acide 4-{13-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₁),SO d6, 8 en ppm): de 1,20 à 2,60 (mt: 12H); 2,66 (mt: 2H); 3,03 (t, J = 7 Hz: 2H); 3,93 (s: 3H); 6,38 (mt, J₁₈ = 48 Hz: 1H); 7,05 (mt: 1H); de 7,20 à 7,40 (mt: 2H); 7,52 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,56 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 8,04 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,75 (s large: 1H); de 12,30 à 12,70 (mf étal6: 1H).

4-(3-(3-Chloro-G-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-(2-(2,5-difluoro-phénythio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle

A une solution de 0,25 g de 4-{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-30 hydroxy-propyl]-1-{2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle dans 10 cm³ de dichlorométhane on ajoute sous agitation et sous atmosphère

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

438

inerte, à une température voisine de 5°C, 0,1 cm³ de trifluorure de diéthylaminosulfure. Après 7 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange réactionnel une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 Kps) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatocramhie sous pression atmosthérique, sur une colonne de set builée seiles

chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ; masse :15 g), en éluant par 60 cm³ de dichlorométhane, puis par 45 cm³ d'un mélange de acétate d'éthyle-dichlorométhane (1/9 en volumes))

10 puis par 30 cm³ d'un mélange de acétate d'éthyle-dichlorométhane (2/8 en volumes) puis par 210 cm³ d'un mélange de acétate d'éthyle-dichlorométhane (3/7 en volumes) puis par de l'acétate d'éthyle. Les fractions 24 à 26 sont réunies puis concentrées à sec selon les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 0,08 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylithio)-éthyl]- pipéridine-4-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile épaisse jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): de I,20 à 2,60 (mt: 12H); de 2,55 à 2,75 (mt: 2H); 3,11 (t, J = 7 Hz: 2H); 3,54 (s: 3H); 3,93 (s: 3H); 6,36 (mt, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 7,05 (mt: 1H); de 7,15 à 7,35 (mt: 2H); de 7,45 à 7,55 (mt: 2H); 8,03 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,75 (s: 1H).

20 4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-1-[2-(2,5-difuoro-phénylthio)-éthyl]-pipéridino-4-carboxylate de méthyle

Un mélange de 1,75 g de dichlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle, 0,95 g de 2-(2-bromo-éthylthio)-1,4-difluoro-benzène, 0,622 g d'iodure de potassium et 3,11 g de carbonate de potassium

dans 30 cm³ d'actonitrile et 20 cm³ de dimétylformamide est chauffé sous agitation pendant 18 heures à une température voisine de 85°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le métange réactionnel est filtré sur célite puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par de l'eau et de l'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec comme ci-dessus. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhano-méthanol (97,5/2,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec selon les mêmes conditions que

PCT/FR01/03559

339

ci-dessus. On obtient 0,6 g de 4-[3-(3-chloro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₁);SO d6, δ en ppm): de 1,20 à 2,15 (mt: 10H); de 2,45 à 2,55 (mt: 2H); 2,64 (mt: 2H); 3,12 (t, J = 7 Hz: 2H); 3,47 (s: 3H); 3,87 (s: 3H); 5,41 (mt: 1H); 6,10 (mf: 1H); 7,04 (mt: 1H); de 7,15 à 7,35 (mt: 2H); 7,45 (d4, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,13 d très large, J = 2,5 Hz: 1H); 8,66 (s: 1H).

Le 2-(2-bromo-éthylthio)-1,4-difluoro-benzène peut être obtenu par application de la méthode décrite dans l'exemple 14.

Le 4-[3-(3-chloro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-pipéridin-4-carboxylate de méthyle a éte préparé l'exemple 49.

Exemple 49

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyi]-1-[2-(2,5-15 difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique

Un mélange de 0,15 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de méthanol et 1 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est porté à une température voisine de 70°C pendant 4 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est chromatographié sous une pression atmosphérique de 60 kPa, sur un bond élut de 60 cm³ d'un mélange dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes), puis d'un mélange dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis concentrées à sec selon les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 0,04 g d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc.

2

2

30 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD_{J)}SO d6, 8 en ppm): de 1,20 à 2,40 (mt: 10H); 2,65 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,72 (mt: 2H); 3,93 (s: 3H); 4,03 (t, J = 6 Hz: 2H);

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

340

6,37 (mt, J_{HP} = 48 Hz: 1H); 6,75 (mt: 1H); 7,14 (mt: 1H); 7,25 (mt: 1H); 7,52 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,56 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 8,03 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,75 (d, J = 1 Hz: 1H).

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-(2-(2,5-

5 difluoro-phénoxy)-éthyl]-pípéridine-4-carboxylate de méthyle

A une solution de 0,5 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle dans 20 cm² de dichlorométhane on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de 3°C 0,2 cm² de trifluorure de diéthylaminosulfure. Après 7 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange réactionnel une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ;

2

15 pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 1,5 cm; masse: 15 g), en éluant par un mélange de acétate d'éthyle-éther de pétrole (40-60°C) (8/2 en volumes). Les fractions 9 à 11 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,21 g de 4-[3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-

20 4-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile épaisse jaune.

Spectre de masse: DCI m/z=551 MH*

Présence d'une impureté m'=532.

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle

25 Un mélange de 1,55 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-3-hydroxy-propyl]pipéridin-4-carboxylate de méthyle, 1,03 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-2,5-difluorobenzène, 0,65 g d'iodure de potassium et 2,7 g de carbonate de potassium dans 30 cm³
d'acétonitrile et 20 cm³ de diméthylformamide est chauffé sous agitation à une
température voisine de 85°C pendant 17 heures. Après refroidissement à une
température voisine de 20°C, la suspension est filtrée sur célile, le filtrat est concentré
à sec sous pression réduite (2 kPa) au voisinage de 40°C. Le résidu d'évaporation est
repris par du dichlorométhane et de l'eau. La phase organique est séchée sur du
sulfate de magnésium, filtrée, concentrée à sec comme dans les conditions

PCT/FR01/03559

341

précédentes. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (97/3 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C selon les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 0,5g de 4{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): de 1,20 å 2,20 (mt: 10H); de 2,60 å 2,80 (mt: 2H); 2,64 (t, J = 6 Hz: 2H); 3,48 (s: 3H); 3,48 (s: 3H); 4,12 (t, J = 6 Hz: 2H); 5,40 (mt: 1H); 6,10 (s large: 1H); 6,74 (mt: 1H); 7,13 (mt: 1H); 7,24 (mt: 1H); 7,44 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,14 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 8,66 (s: 1H).

٠ ٩

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-pipéridin-4carboxylate de méthyle

- sodium saturée puis avec une solution de carbonate de sodium saturée et concentrée à sulfurique dans 100 cm3 de méthanol est chauffé à une température voisine de 80°C à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 10 cm3 d'eau, alcalinisé à pH=11 avec une solution de bicarbonate de est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (12/3/0,5 en volume). Les fractions propyl]-(1err-butyloxycarbonyl)-pipéridin-carboxylate de méthyle et 2,3 cm³ d'acide pendant 1 heure et demie. Après refroidissement le mélange réactionnel est concentré sec sous pression réduite (2 kPs) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 2 cm; volume 80 cm³), en éluant par un On obtient 1,37 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-Un mélange de 2,95 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-8 à 20 sont réunies puis concentrées à sec selon les mêmes conditions que ci-dessus. propyl]-pipéridin-4-carboxylate de méthyle, sous forme de meringue crème. 07 . .13 25
- Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): de 1,10 à 1,45 (mt : 3H);
 30 de 1,55 à 1,75 (mt : 1H); de 1,80 à 2,05 (mt : 4H); 2,40 (mt : 2H); 2,72 (mt : 2H);
 3,50 (s : 3H); 3,90 (s : 3H); 5,42 (t large, J = 6,5 Hz : 1H); 6,09 (mt : 1H); 7,45 (d4,
 J = 9 et 3 Hz : 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,15 (d, J = 3 Hz : 1H); 8,67 (s : 1H).

WO 02/40474 PCT/FR01/03359

342

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-bydroxy-propyl]-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridin-carboxylate de méthyle

Une solution de 5 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(terbutyloxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 400 cm² de diméthylsulfoxyde et de 120 cm² de terr-butanol est agité sous atmosphère saturée en oxygène à une température voisine de 20°C. Après 5 minutes une solution de 2,8 g de terr-butylate de potassium dans 30 cm² de terr-butanol est ajoutée au mélange réactionnel. Après 2 heures de barbotage d'oxygène on ajoute délicatement 300 cm² d'eau glacée et 3,5 cm² d'acide acétique. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois

10 200 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 4 fois 1 dm³ d'eau. La phase organique est concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 200 cm³ d'éther diéthylique, filtré, lavé avec 20 cm³ d'éther diéthylique puis séché au dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 3 g de 4-[3-(3-chloro-

6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-(tert-butyloxycarbonyl)pipéridin-carboxylate de méthyle, sous forme d'un solide blanc fondant à 222°C.

13

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm) : de 1,10 å 1,50 (mt : 3H); 1,39 (s : 9H); 1,70 (mt : 1H); de 1,80 å 2,10 (mt : 4H); 2,81 (mt : 2H); 3,69 (mt : 2H); 3,89 (s : 3H); 3,41 (dd, J = 9 et 5 Hz : 1H); de 5,80 å 6,30 (mf étalé : 1H); 7,44

20 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H); 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,16 (d, J = 3 Hz : 1H); 8,65 (e: 1H); de 12,00 & 12,90 (mf étalé : 1H).

Le 1-(2-bromo-éthoxy)-2,5-difluoro-benzène a éte préparé dans l'exemple 16.

Le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-yl)-propyl]-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-pipéridino-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 5.

Exemple 50

25

On prépare le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thiazol-2-yloxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂)₂SO d6, δ en ppm): 1,05 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,40 (t très large, J = 12 Hz: 2H); 1,53 (mt: 2H); 1,69 (mt: 2H); de 1,90 à 2,15 (mt: 4H); 2,64 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 2,70 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); 3,16 (t large,

J = 7,5 Hz: 2H); 3,96 (8: 3H); 4,01 (q, J = 7 Hz: 2H); 4,42 (t, J = 5,5 Hz: 2H);

œ.

PCT/FR01/03559

343

7,04 (d, J = 3,5 Hz : 1H); 7,17 (d, J = 3,5 Hz : 1H); 7,37 (d, J = 2,5 Hz : 1H); 7,46 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,67 (e : 1H).

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propylj-1-[2-(thiazol-2-yloxy)éthyl]-pipéridine-4-carboxylique

- 9 cm² de méthanol et 2 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est porté à une température voisine de 60°C pendant 20 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, la masse réactionnelle est concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à diamètre 2.2 cm; masse 20 g), en éluant par un mélange de dichlorométhaneet rincé avec 3 fois 3 cm3 d'acétate d'éthyle puis 3 fois 3 cm3 de pentane. On obtient yloxy)-éthyl}-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc fondant à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est chromatographié sous une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; méthanol (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont reunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. Le résidu obtenu est repris dans S cm3 d'acétate d'éthyle, agité pendant 1 heure à une température ambiante puis filtré Un mélange de 0,68 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thiazol-2-yloxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 7 cm³ de dioxanne, 0,27 g d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thiazol-2-S 2 15
- 20 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂), SO d6, 6 en ppm): 1,39 (t large, J = 12Hz: 2H); de 1,50 å 1,65 (mt: 2H); 1,71 (mt: 2H); 1,98 (d large, J = 12 Hz: 2H); 2,12 (mf: 2H); de 2,60 å 2,85 (mt: 4H); 3,17 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,96 (s: 3H); 4,45 (t treslarge, J = 5,5 Hz: 2H); 7,05 (d, J = 3,5 Hz: 1H); 7,18 (d, J = 3,5 Hz: 1H); 7,37 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,46 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz:
- 25 IH); 8,68 (s: 1H); de 11,80 à 12,70 (mf étalé: 1H).

Exemple 51

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(4,5-dihydro-thiazol-2-yithio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique

Un mélange de 0,15 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-[2-(4,5-30 dihydro-thiazol-2-ylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 5 cm³ de dioxanne, 5 cm³ de méthanol et 1 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est porté à

WO 02/40474

344

une température voisine de 75°C pendant 20 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 7 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C puis séchées à l'étuve sous pression réduite (10 kPa) aux environs de 50°C. On obtient 0,1 g d'acide 44[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(4,5-dihydro-thiazol-2-ylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique sous

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂)₁SO d6, δ en ppm): 1,33 (t très large, J = 11,5 Hz: 2H); 1,61 (mt: 4H); de 1,90 à 2,10 (mt: 4H); de 2,45 à 2,60 (mt: 2H); 2,63 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); 3,05 (mt: 2H); 3,19 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 3,44 (t, J = 8 Hz: 2H); 3,19 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,40 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,37 (g large: 1H); 7,97 (d large, J = 9 Hz: 1H); 8,69 (s large: 1H).

forme d'un solide blanc.

9

4-[343-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl|-1-[2-(4,5-dihydro-thiazol-2ythlo)-éthyl|-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle Un méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,18 g de 2-mercaptothiazoline, 0,63 cm² de tréthylamine dans 10 cm² de dinéthylformamide est agité sous atmosphère inerte pendant 23 heures à une température voisine de 80°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est repris par de l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution de chlorure de sodium

- saturée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. A une solution de 0,18 g de 2-mercaptothiazoline, de 0,06 g d'hydrure de sodium à 10 % dans 10 cm² de diméthylformamide on ajoute le résidu d'évaporation puis on chauffe à une température voisine de 80°C pendant 15 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C. Ie mélanse réactionnel est repris par de 1'eau, extrait avec de
- chautre a une temperature voisine de ou C pendant 12 neures. Apres remonussement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est repris par de l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de

PCT/FR01/03559

de 10 cm3. Les fractions 11 à 24 sont réunies puis concentrées à sec sous pression silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 2 cm; masse 40 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-éthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,15 g 4-[3-(3-fluoro-6méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(4,5-dihydro-thiazol-2-ylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile brune.

3,21 (t, J = 7 Hz: 2H); 3,42 (t, J = 8 Hz: 2H); 3,94 (s: 3H); 3,97 (q, J = 7 Hz: CD,COOD 44, 8 en ppm): 1,06 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,41 (mt: 2H); de 1,50 à 1,70 J = 7 Hz: 2H); 2,80 (d très large, J = 11,5Hz: 2H); 3,04 (t large, J = 6,5 Hz: 2H); Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de (mt: 4H); 1,98 (d large, J = 13,5 Hz: 2H); 2,14 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); 2,66 (t, 2H); 4,12 (t, J = 8 Hz: 2H); 7,32 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,38 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (d, J = 1,5 Hz: 1H).

2

Dichlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-

propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle 15

température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 3 fois 30 cm³ de cyclohexane et hydroxy-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 10 cm² de dichlorométhane Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une évaporé à sec comme dans les conditions précédentes. On obtient 0,67 g de 1-(2-chloro-ethyl)-4-[3-(3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-A une suspension de 0,6 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2sous agitation, on ajoute goutte à goutte 5,73 cm³ de chlorure de thionyle au voisinage de 20°C et l'ensemble est agité pendant 24 heures à une température voisine de 20°C. propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'un solide beige. g dichlorhydrate

8 .

- Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₁), SO d6, δ en ppm): 1,05 (t, J = 7 Hz: 3H); de 1,45 à 2,00 (mt: 6H); 2,19 (d large, J = 14 Hz: 2H); de 2,75 à 2,95 (mt: 2H); 3,09 (mt: 2H); de 3,40 à 3,60 (mt: 4H); de 3,95 à 4,15 (mt: 2H); 3,96 (s: 3H); 4,05 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,37 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,42 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,99 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,73 (s large: 1H); 10,00 (mf: 1H). 22
- 4-carboxylate d'éthyle est préparé par analogie avec la méthode décrite dans Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-hydroxy-éthyl)-pipéridinel'exemple 46. . 2

WO 02/40474

PCT/PR01/03559

346

Exemple 52

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluoro phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique Acide

voisine de 50°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre ammoniaque (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les 50 cm3 de méthanol et 4,4 cm3 d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une d'une solution aqueuse de soude 5N au mélange réactionnel qui est agité pendant 6 heures au voisinage de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, la masse réactionnelle est concentrée à sec sous pression réduite (1,1 kPa) à une température 4 cm; hauteur 20 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-Un mélange de 0,8 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,4,5trifluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 50 cm³ de dioxanne, température voisine de 70°C pendant 18 heures. Il est ajouté de nouveau 4,4 cm 10

environs de 50°C. On obtient 0,59 g d'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme fractions 8 à 19 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées à l'étuve sous pression réduite (10 kPa) aux d'un solide blanc fondant aux environs de 120°C. 15

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 1,32 (t très large, J = 12 Hz: 2H); 1,59 (mt: 4H); 1,95 (d large, J = 12 Hz: 2H); 2,07 (t large, J = 11 Hz: 2H); 2,59 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 2,68 (d très large, J = 11 Hz: 2H); 3,04 (mt: 2H); 3,95 (8: 3H); 4,03 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 6,97 (mt: 2H); 7,34 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,39 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,69 (s large : 1H). 20

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yi)-propyi]-1-[2-(3,4,5-trifluoro-phénoxy)éthyl]-pípéridine-4-carboxylate d'éthyle 25

4-carboxylate d'éthyle, 0,505 g de 5-(2-bromo-éthoxy)-1,2,3-trifluoro-benzène, 0,34 g d'iodure de potassium et 1,14 g de carbonate de potassium dans 80 cm³ d'acétonitrile est agité sous atmosphère inerte pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, la suspension est filtrée et l'insoluble est Un mélange de 0,62 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-

3

lavé par 3 fois 30 cm³ d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression

PCT/FR01/03559

347

réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3 cm; hauteur 21 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 40 cm². Les fractions 9 à 24 sont réunies

puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,8 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur jaune claire.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, & en ppm): 0,99 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,37 (t très large, J = 12 Hz: 2H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); de 1,90 à 2,10 (mt: 4H); 2,59 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 2,69 (d large, J = 12 Hz: 2H); 3,04 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,94 (s: 3H); 3,97 (q, J = 7 Hz: 2H); 4,03 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 6,97 (mt: 2H); 7,33 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,69 (s large: 1H).

ខ្ព

15 Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11. Le 5-(2-bromo-éthoxy)-1,2,3-trifluoro-benzène a éte préparé par application de la méthode décrite dans l'exemple 13.

Exemple 53

20 Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yi)-propyi]-1-[2-(thiazol-2-yithio)éthyi]-pipéridine-4-carboxyilque Un mélange de 0,15 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thiazol-2-ylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de méthanol et 1 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 18 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, la masse réactionnelle est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est repris par 2 fois 20 cm³ de toluène puis concentré à sec comme dans les conditions précédentes. Le solide est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 7 g), en éluant par un mélange de chloroformeméthanol-ammonisque (84/14/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm³.

25

8

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

348

Les fractions 8 à 19 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C puis séchées à l'étuve sous pression réduite (10 kPa) aux environs de 50°C. On obtient 0,114 g d'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thiazol-2-ylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₁),SO d6, δ en ppm): 1,31 (t large, J = 12 Hz: 2H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); de 1,90 à 2,10 (mt: 4H); 2,58 (t, J = 7 Hz: 2H); 2,65 (d large, J = 12 Hz: 2H); 3,04 (mt: 2H); de 3,25 à 3,45 (mt: 2H); 3,95 (s: 3H); 7,34 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,39 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,63 (d, J = 3,5 Hz: 1H); 7,66 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (d, J = 1 Hz: 1H).

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thlazol-2-ylthlo)-éthyl]pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

9

méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,183 g de 2-mercaptothiazole, 0,21 g d'iodure de potassium et 0,88 g de carbonate de potassium dans 50 cm3 d'acétonitrile est agité sous atmosphère inerte pendant 18 heures à une suspension est filtrée et l'insoluble est lavé par de l'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, la résidu d'évaporation est repris par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes), filtré et le filtrat est purifié par chromatographie sous pression 1,5 cm; masse 100 g), en éluant par de l'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C réunies puis oncentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,15 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thiazol-2-ylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile Un mélange de 0,65 g de dichlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-(8/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm3. Les fractions 41 à 100 sont épaisse jaune. 15 20 52

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD_j)₂SO d6, δ en ppm): 1,00 (t, J = 7 Hz: 3H);
1,36 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); de 1,85 à 2,10 (mt: 4H);
2,59 (t, J = 7 Hz: 2H); 2,68 (d large, J = 12 Hz: 2H); 3,05 (t très large, J = 7 Hz: 2H); 3,33 (mt: 2H); 3,96 (s: 3H); 3,98 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,35 (d, J = 2,5 Hz:

PCT/FR01/03559

349

1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,64 (d, J = 3,5 Hz : 1H); 7,72 (d, J = 3,5 Hz : 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 1 Hz: 1H).

Le dichlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 51.

Exemple 54

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-pbényl-allyl)pipéridine-4-carboxylique Acide

voisine de 70°C pendant 18 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 10 cm³ d'eau, acidifié phényl-allyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 2 cm³ de dioxanne, 2 cm³ de méthanol et 1,32 cm3 d'une solution aqueuse de soude SN est porté à une température mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une avec de l'acide acétique, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décanté puis filtré et rincé quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-allyl)-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un avec 2 fois 10 cm³ d'éthanol. On obtient 0,12 g de d'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-Un mélange de 0,13 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3solide blanc fondant à 240°C.

2

13

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 1,35 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); de 1,50 à 1,75 (mt: 4H); de 1,85 à 2,10 (mt: 4H); 2,63 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); de 2,95 à 3,15 (mt: 4H); 3,96 (s: 3H); 6,26 (dt, J = 16 et 7 Hz: 1H);

6,50 (d, J = 16 Hz: 1H); de 7,10 à 7,50 (mt: 7H); 8,06 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,69 (s large: 1H). .8

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-allyl)-pipéridine-4carboxylate d'éthyle

(2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 10 cm3 d'éthanol on ajoute 77 mg de complexe borane-pyridine. Le mélange réactionnel est porté à une température voisine de 77°C pendant 22 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite A un mélange de 0,31 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, de 0,1 cm² de trans-cinnamaldéhyde dans 10 cm³ 25 39

d'eau, extrait avec 2 fois 10 cm³ de dichlorométhane, séché sur sulfate de magnésium,

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

d'un mélange d'acétate d'éthyle-cyclohexane (40/60 en volumes), puis d'un mélange attendu sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient chromatographié sous une pression d'argon de 60 kPa, sur une colonne de gel de de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes). Les fractions contenant le produit iltré puis concentré à sec dans les conditions ci-dessus. Le résidu obtenu est silice (granulométrie 70-200µ; diamètre 2,5 cm; masse 20 g), en éluant par 500 cm³ 0,13 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-allyl) pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile visqueuse. Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 1,01 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,40 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); de 1,45 à 1,75 (mt: 4H); de 1,90 à 2,05 (mt: 4H); 2,65 (d très large, J = 12 Hz : 2H) ; 3,02 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 3,05 (mt : 2H) ; 3,96 (s : 3H); 3,97 (q, J = 7 Hz : 2H); 6,25 (dt, J = 16 et 7 Hz : 1H); 6,51 (d, J = 16 Hz : 1H); de 7,15 à 7,50 (mt : 7H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (d, J = 1 Hz : 1H).

10

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dansl'exemple 11.

Exemple 55

15

4-[3-(3-chloro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phenyl-propyl) piperidine-4-hydroxamique Acide

tristuoroacétique est laissée pendant 60 jours à une température voisine de 20°C. La solution est évaporée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C puis purifiée par chromatographie sous pression atmosphérique, sur bond élut de silice (granulométrie 70-200 µ; volume 25 cm²), en éluant par un mélange de dichlorométhane méthanol ammoniaque (40/5/0,3 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis évaporées dans les conditions décrites phenyl-propyl)-piperidine-4-tert-butoxy-amide carboxylique dans de 2 cm3 d'acide propyl]-1-(3-phenyl-propyl)-piperidine-4-hydroxamique sous forme d'une huile Une solution de 0,1 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3precedemment. On obtient 0,036 g d'acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-20 25

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 1,33 (mt: 2H); 1,51 (mt: 2H); de 1,60 à 1,80 (mt: 4H); de 1,90 à 2,10 (mt: 4H); 2,18 (t, J = 7 Hz: 30

PCT/FR01/03559

351

2H); de 2,45 à 2,65 (mt: 4H); 3,12 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,96 (s: 3H); de 7,15 à 7,25 (mt: 3H); 7,28 (t mt, J = 7,5 Hz: 2H); 7,36 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,45 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 8,67 (s: 1H); 10,37 (mf: 1H).

4-[3-(3-Chloro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phenyl-propyl)-piperidine-4-tert-butoxy-amide Un mélange de 0,5 g d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-4-carboxylique, 0,175 g de (1-hydroxybenzotriazole hydrate), 0,498 g de (1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide

10 hydrochloride) et 0,58 cm² de triéthylamine et 0,4 g de o-tert-butyle hydroxylamine est agitée pendant 48 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est agitée pendant 48 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est diluté par 50 cm² d'eau, agité puis décanté. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 25 cm² de dichlorométhane et les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis évaporés sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 2,5 cm; masse 18 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane méthanol ammoniaque (40/5/0,2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis évaporées dans les conditions décrites précédemment. On obtient 0,27 g de 4-[3-6]-butoxy-amide.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD)₃SO d6, 8 en ppm): 1,09 (8: 9H); 1,35 (mt: 2H); 1,54 (mt: 2H); 1,67 (mt: 4H); 1,95 (t large, J = 11 Hz: 2H); 2,08 (d large, J = 13,5 Hz: 2H); 2,19 (t, J = 7 Hz: 2H); de 2,50 à 2,65 (mt: 4H): 3,14 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,98 (s: 3H); de 7,10 à 7,25 (mt: 3H); 7,27 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 7,36 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,45 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s: 1H); 10,06 (s large: 1H).

25

Le dichlorhydrate de l'acide 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl}-propyl}-1-{3-phénylpropyl}-pipéridine-4-carboxylique a été préparé dans l'exemple 4.

30 Le 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1 -(3-phénylpropyl}-pipéridine-4-carboxylate de benzyle a été préparé dans l'exemple 4.

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

352

Exemple 56

Chlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)-prop-2-ène-yl]-pipéridine-4-carboxylique

En opérant de manière analogue à l'exemple 54, on prépare le chlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl}-prop-2-ène-yl]-pipéridine-4-carboxylique.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD),)SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CD,COOD d4 à une température de 383K, \(\beta\) en ppm): 1,73 (mt: 6H); 2,22 (d large, J= 14 Hz: 2H); 3,01 (mf: 2H); 3,11 (t large, J= 7 Hz: 2H); 3,42 (d très large, J= 12 Hz: 2H); 3,94 (d, J= 7 Hz: 2H); 3,98 (s: 3H); 6,48 (dt, J= 16,5 et 7 Hz: 1H);

10 12 Hz: 2H); 3,94 (d, J = 7 Hz: 2H); 3,98 (s: 3H); 6,48 (dt, J = 16,5 et 7 Hz: 1H); 6,93 (d, J = 16,5 Hz: 1H); de 7,10 à 7,30 (mt: 2H); 7,35 (s large: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,44 (mt: 1H); 7,98 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,64 (s large: 1H).

Exemple 57

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-

15 difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-hydroxamíque

En opérant de manière analogue à l'exemple 55, on prépare l'acide 4-{3-(3-f1boro-6méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridine-4hydroxamique. Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂)₁SO d6, δ en ppm): 1,31 (t très large, J = 12,5 20 Hz: 2H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); 2,02 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 2,10 (t large, J = 11 Hz: 2H); de 2,55 à 2,75 (mt: 4H); 3,00 (mt: 2H); 3,97 (s: 3H); 4,12 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 6,75 (mt: 1H); 7,14 (mt: 1H); 7,24 (mt: 1H); 7,33 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,40 (d4, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,63 (mf: 1H); 8,70 (d, J = 0,5 Hz: 1H); 10,40 (mf: 1H).

25 Exemple 58

Acide 1-cinnamyl 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4hydroxamique

En opérant de manière analogue à l'exemple 55, on prépare l'acide 1-cinnamyl 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl}-pipéridine-4-hydroxamique.

PCT/FR01/03559

353

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₁)₂SO d6, avec ajout de quelques gouttes de CD₂COOD d4, à une température de 3/3K, δ en ppm) : de 1,50 à 1,75 (mt : 6H) ; 2,23 (d large, J = 14 Hz : 2H) ; 2,81 (t large, J = 11,5 Hz : 2H) ; 3,04 (mt : 2H) ; 3,22 (d large, J = 11,5 Hz : 2H) ; 3,69 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 3,97 (s : 3H) ; 6,24 (dt, J = 16 et 7 Hz : 1H) ; 6,78 (d, J = 16 Hz : 1H) ; de 7,20 à 7,50 (mt : 7H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,62 (s large : 1H).

Exemple 59

4-[3-(3-chloro-6-trifluorométhyl-quinolim-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de sodium

10 En opérant de manière analogue à l'exemple 1, on prépare le 4-[3-(3-chloro-6trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-propyl}-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de sodium. Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): 1,09 (t très large, J = 11,5 Hz: 2H); de 1,40 à 1,70 (mt: 4H); 1,98 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); 2,14 (t, J = 10,5 Hz: 2H); de 2,50 à 2,70 (mt: 4H); 3,22 (t large, J = 7 Hz: 2H); 4,10 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 6,74 (mt: 1H); 7,12 (mt: 1H); 7,23 (mt: 1H); 8,06 (d large, J = 9 Hz: 1H); 8,54 (a large: 1H); 9,00 (s: 1H).

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon l'invention, le cas chéant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

- Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.
- Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

354

elixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

10 La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crêmes, 15 des pommades, des lotions ou des aérosols.

Les compositions par administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide bydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 µm, par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

8

25

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 750 mg et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour par voie orale ou entre 400 mg et 1,2 g par

9

voie intraveincuse pour un adulte.

PCT/FR01/03559

355

REVENDICATIONS

1- Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale :

pour leguel:

X,, X,, X, X, et X, representent respectivement >C-R', à >C-R', ou bien l'un au plus d'entre cux représente un atome d'azote,

R., R',, R',, R',, R',, sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, cycloalcoyle, phényle, phénylthio, hétérocyclyle ou hétérocyclylthio aromatique mono ou bicyclique, hydroxy, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou représentent un radical méthylène substitué par fluoro, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CONRaRb pour lesquel Ra et Rb sont définis heterocyclylmethyloxy, ou bien R, peut également représenter difluorométhoxy, ou un radical de structure -C"F2m+1, -SC"F2m+1 ou -OC"F2m+1 pour lesquels m est un entier alcoyloxy, trifluorométhoxy, alcoylthio, trifluorométhylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cyano, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, NRaRb ou -CONRaRb (pour lesquel Ra et Rb peuvent représenter hydrogène, comme précédemment, ou représentent phénoxy, hétérocyclyloxy, benzyloxy, ie I à 6 ou bien R's peut également représenter trissuoracétyle,

R, représente carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, cyano, -CONRaRb (pour lequel Ra et Rb représentent respectivement hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, ou l'un de Ra

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

35.6

ou Rb représente hydroxy, alcoyloxy, cycloalcoyloxy, ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétéroeycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétéroeyclyle aromatique mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou R₁ représente hydroxyméthyle, alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone substitué par carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, cycloalcoyley-Rc, ou -CONRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus, ou R₂ représente un radical de structure -CF₂-Rc, -C(CH₂)₂-Rc, -CO-Rc, -CHOH-Rc, -C(cycloalcoyle)-Rc, ou -CH=CH-Rc pour lequel Rc est carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, ou -CONRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus,

2

R, représente un radical phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, alk-R°, pour lequel alk est un radical alcoyle et R°, représente hydrogène, halogène, lydroxy, alcoyloxy, alcoylothio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, alcoylsulfonyle, alcoylsulfonyle, cycloalcoylsulfonyle, cycloalcoylamino, N-cycloalcoylsulfinyle, cycloalcoylamino, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle), acyle, cycloalcoylcarbonyle, phényle, phényle phényle, phényleulfonyle, phénylsulfinyle, phényle, phé

20 N-cycloalcoyl N-phényl amino, -N-(phényle), phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, phénylalcoylsulfinyle, phénylalcoylsulfonyle, phénylalcoylsulfonyle, phénylalcoylsulfonyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylalcoyl amino, berzoyle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, hétérocyclyloxy, hétérocyclylthio, hétérocyclylanilinyle, hétérocyclylanilinyle, hétérocyclylanino, hétérocyclylanino, hétérocyclylanino, N-cycloalcoyl N-hétérocyclylanino.

N-cycloalcoyl N-hétérocyclyl amino,
hétérocyclylalcoyloxy,
hétérocyclylalcoyloxy,
hétérocyclylalcoylthio,
hétérocyclylalcoylsulfinyle, hétérocyclylalcoylsulfonyle, hétérocyclylalcoylamino,
N-alcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle,
(les parties hétérocyclyle citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques),

carboxy, alcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus dans la définition de R₂, ou bien R², représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, phénylalcoyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalcoyle dont la partie hétérocyclyle est aromatique mono ou bicyclique, phénysalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylsulfinylalcoyle, phénylsulfonylalcoyle, phénylsuninoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétérocyclyloxyalcoyle,

PCT/FR01/03559

357

phénylsulfonyle, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou represente un radical -CF₂-phényle ou -CF₂-hétérocyclyle aromatique mono ou hétérocyclylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, (les parties hétérocyclyle citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques), ou bien R's hétérocyclylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, hétérocyclylthio, heterocyclylsulfinyle, heterocyclylsulfonyle, (les parties heterocyclyle citées ci-avant aromatiques mono ou bicycliques), phénylthio, phénylsulfinyle, cycloalcoyle, ou bien R3 représente un radical -CEC-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, hétérocyclylthioalcoyle, hétérocyclylthioalcoyle, hétérocyclylsulfinylalcoyle, hétérocyclylsulfonylalcoyle, phénoxyalcoyle, hétérocyclyloxyalcoyle, phénylalcoyle, hétérocyclylalcoyle,

20

Y représente un radical >CH-Re pour lequel Re est hydrogêne, fluoro, hydroxy, alcoyloxy, cycloalcoyloxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquel Ra et Rb sont définis comme ci-avant pour R, ou représentent l'un un atome d'hydrogène et l'autre un radical alcoyloxycarbonyle, acyle, cycloalcoylcarbonyle, benzoyle ou hétérocyclylcarbonyle dont la partie hétérocyclyle est aromatique mono ou bicyclique, ou bien Y représente un radical difluorométhylène, carbonyle, hydroxyiminométhylène, alcoyloxyiminométhylène, cycloalcoyloxyiminométhylène, ou un radical cycloalcoylène-1,1 contenant 3 à 6 atomes de carbone, et

n est un nombre entier de 0 à 4

tant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétérocyclyle mentionnés ci-dessus peuvent être éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 substituants choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoyloxyalcoyle, halogènoalcoyle, trifluorométhyle, trifluorométhylthio, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano, alcoylamino, -NRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus, phényle, hydroxyalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle, alcoylsulfonylalcoyle, plocylended et al.

étant entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et que les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone,

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

358

sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisômères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous leur forme syn ou anti ou leur mélange ainsi que leurs sels.

2- Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce que X,, X,, X,, X, et X, représentent respectivement >C.R., à >C.R., ou bien l'un au

plus d'entre eux représente un atome d'azote,

R., R'., R'., R'., R'., R'., sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, alcoyloxy, ou représentent un radical méthylène substitué par alcoyloxy

R, représente carboxy, alcoyloxycarbonyle, -CONRaRb (pour lequel Ra représente un atome d'hydrogène et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy) ou R, représente hydroxyméthyle, alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone substitué par carboxy, alcoyloxycarbonyle,

R, represente un radical alk-R°, pour lequel alk est un radical alcoyle et R°, représente hydrogène, cycloalcoyle, cycloalcoylthio, phényle, phénoxy, phénylthio, 15 phénylamino, hétérocyclyloxy, hétérocyclylthio ou bien R°, représente -CR'b=-CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, et pour lequel R'b et R'c représente thydrogène,

Y représente un radical >CH-Re pour lequel Re est hydrogène, fluoro ou hydroxy,

n est un nombre entier de 2 à 3

- 20 étant entendu que les radicaux ou portions phényle ou hétérocyclyle mentionnés cidessus peuvent être éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 halogènes, et étant entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou rumifiée et que les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone,
- 25 sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous leur forme syn ou anti ou leur mélange ainsi que leurs sels.
- 3- Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(thién-2-yl)thioéthyl}-pipéridine-4-carboxylique, ainsi que ses sels.

PCT/FR01/03559

4. Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenoxy)ethyl]-piperidine-4-carboxylique, ainsi que ses sels.

- 5- Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-thiazol-2thioéthyl)-pipéridin-4-carboxylique, ainsi que ses sels. s
- 6- Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il a'agit de l'acide 1-(2-cyclopentylthio-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-piptridine-4-carboxylique, ainsi que ses sels.
- 7. Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phénylallyl)-pipéridine-4-carboxylique, ainsi que ses sels. 2
- 8- Un procédé de préparation de dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense la chaîne R, définie dans la revendication 1, sur le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale :

12

R₂ étant protégé lorsqu'il porte un radical carboxy ou amino, suivie le cas échéant de l'élimination du radical protecteur d'acide ou d'amine, éventuellement de la séparation dans laquelle X, X, X, X, X, K, R, P et n sont définis comme précédemment, et des formes énantiomères ou diastéréoisomères et/ou le cas échéant des formes syn ou anti et éventuellement de la transformation du produit obtenu en un sel.

8

9. Un procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la condensation de la chaîne R, sur la pipéridine s'effectue par action d'un dérivé de formule générale :

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

360

d'halogène, un radical méthylsulfonyle, un radical trifluorométhylsulfonyle ou dans laquelle R, est défini comme précédemment et X représente un atome p.toluènesulfonyle.

R, représente un radical -alk-R', pour lequel alk est un radical alcoyle et R', représente un radical -C=C-Rd dans lequel Rd est phényle, phénylalcoyle, 10- Un procédé selon l'une des revendications 8 ou 9, caractérisé en ce que, lorsque

pour lequel alk est défini comme ci-dessus et X est un atome d'halogène, puis substitution de la chaîne par un radical phényle, phénylalcoyle, hétérocyclyle ou heterocyclyle ou heterocyclylalcoyle aromatique mono ou bicyclique, la reaction s'effectue de préférence par condensation d'un halogénure d'alcynyle : HC=C-alk-X heterocyclylalcoyle. ន

R, représente un radical -alk-R', pour lequel alk est un radical alcoyle et R', 11- Un procédé selon l'une des revendications 8 ou 9, caractérisé en ce que, lorsque représente un radical phénoxy, phénylthio, phénylamino, hétérocyclyloxy,

heterocyclylthio ou heterocyclylamino dont la partie heterocyclyle est aromatique, la réaction s'effectue de préférence par construction de la chaîne étapes par étapes en condensant d'abord une chaîne HO-alk-X pour laquelle X est un atome d'halogène, puis en transformant la chaîne hydroxyalcoyle obtenue en une chaîne halogénoalcoyle, méthanesuifonylalcoyle ou p.toluènesulfonylalcoyle et enfin en faisant agir en milieu basique un dérivé aromatique de structure Ar-ZH pour lequel Ar 15 20

est un radical phényle ou hétérocyclyle aromatique et Z est un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote. 12- Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un

dérivé selon la revendication 1, à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables. 25